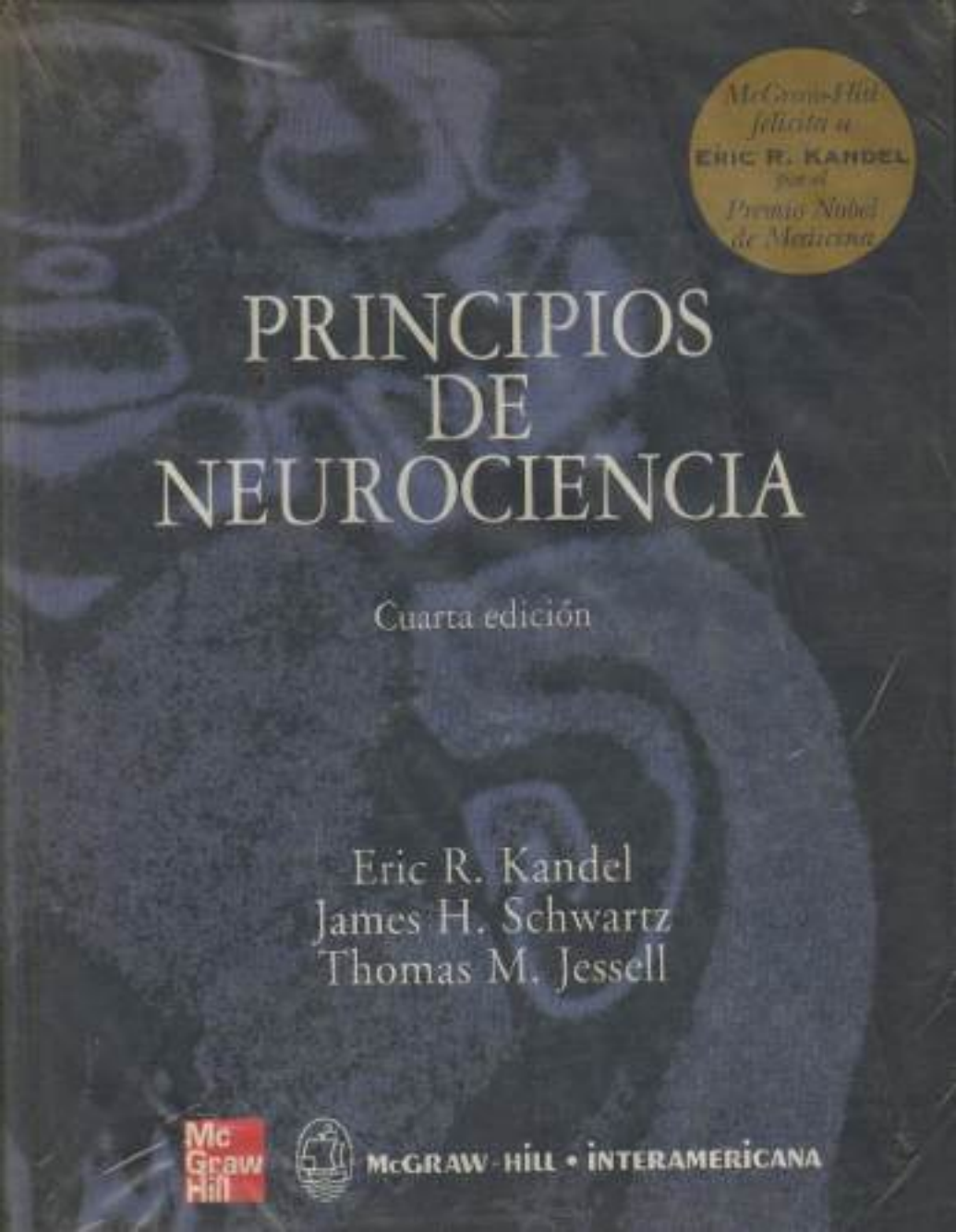


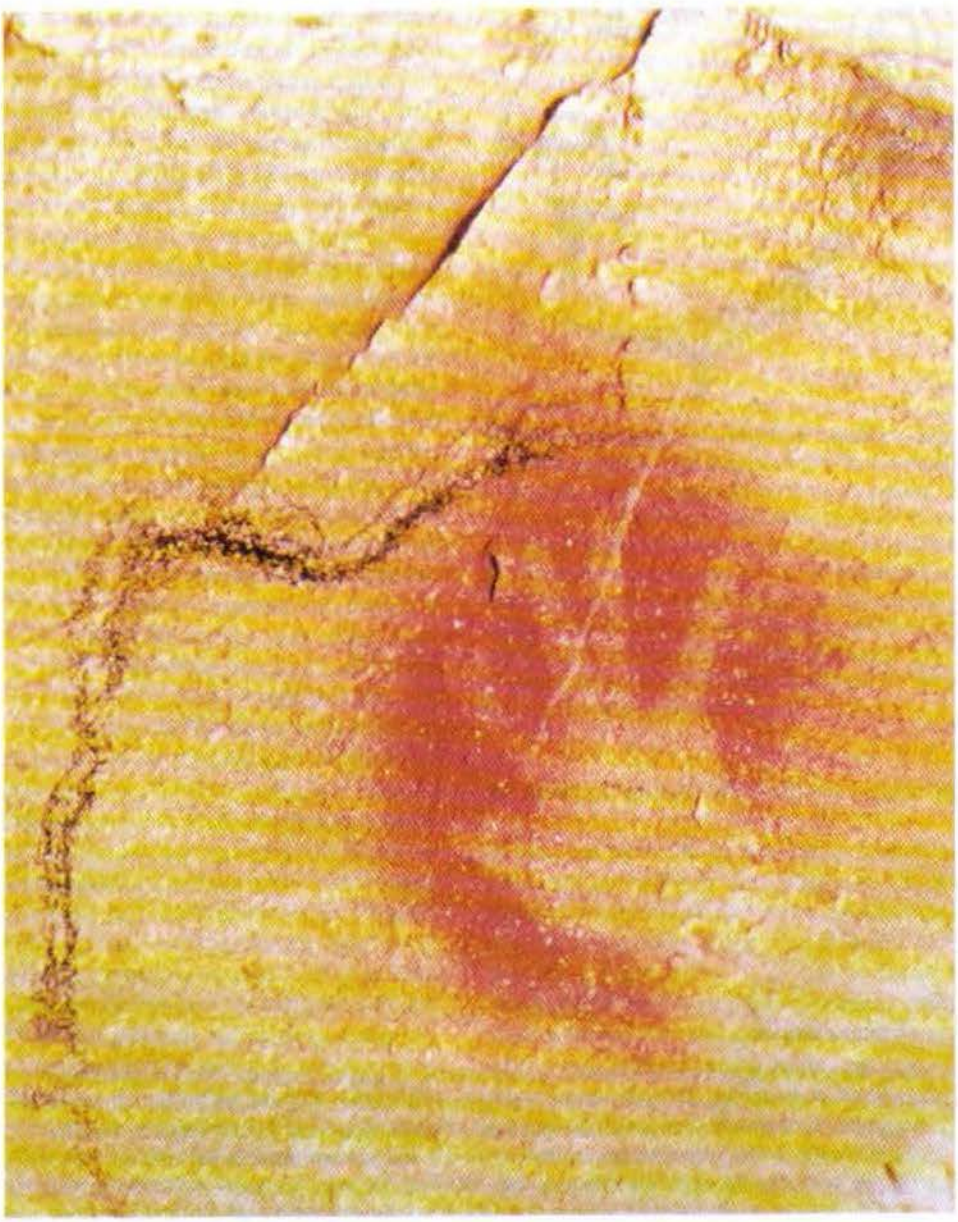
PRINCIPIOS DE NEUROCIENCIA

Cuarta edición

Eric R. Kandel
James H. Schwartz
Thomas M. Jessell

McGRAW-HILL • INTERAMERICANA

Parte I



1

Cerebro y conducta

Se han propuesto dos puntos de vista opuestos respecto a la relación entre cerebro y conducta

El cerebro posee diferentes regiones funcionales

Las funciones cognitivas están localizadas en la corteza cerebral

Los rasgos afectivos y los aspectos de la personalidad también tienen una localización anatómica

Los procesos mentales están representados en el cerebro por sus operaciones de procesamiento elementales

LA ÚLTIMA FRONTERA DE LAS ciencias biológicas, su reto definitivo, es la comprensión del sustrato biológico de la conciencia y los procesos mentales por los que percibimos, actuamos, aprendemos y recordamos. En los dos últimos decenios ha surgido una notable unidad en la biología. La capacidad de determinar la secuencia de los genes e inferir la secuencia de aminoácidos de las proteínas que codifican ha revelado similitudes inesperadas entre las proteínas del sistema nervioso y las de otras partes del cuerpo. Como consecuencia de ello ha sido posible establecer un plan general de funcionamiento de las células, que brinda un marco conceptual común para toda la biología celular, incluida la neurobiología celular. El siguiente paso de este proceso unificador de la biología, que constituye un desafío aún mayor y que esbozamos en este libro, será la unificación del estudio de la conducta, la ciencia de la mente, y la neurociencia, la ciencia del cerebro. Este último paso nos permitirá lograr un enfoque científico unificado del estudio de la conducta.

Este enfoque global depende de la concepción de que toda conducta es el resultado de la función cerebral. Lo que conocemos comúnmente como mente es un conjunto de operaciones que el cerebro lleva a cabo. Las acciones del cerebro no sólo son el sustrato de conductas motoras relativamente simples como caminar o comer, sino de todas las acciones cognitivas que consideramos la quintaesencia de lo humano, como pensar, hablar o crear obras de arte. Como corolario, todos los trastornos de la conducta que caracterizan las enfermedades psiquiátricas —trastornos afectivos (de las emociones) y cognitivos (del pensamiento)— son trastornos de la función cerebral.

La misión de la neurociencia es explicar la conducta en relación con las actividades del cerebro. ¿Cómo ordena el cerebro sus millones de neuronas individuales para generar la conducta, y cómo son influidas estas células por el ambiente, que comprende las acciones de otras personas? El progreso de la neurociencia en la explicación de la conducta humana es un tema importante de este libro.

Como toda ciencia, la neurociencia debe hacer frente de forma continua a algunas cuestiones fundamentales. Los procesos mentales concretos ¿están localizados en regiones específicas del cerebro o la mente representa una propiedad colectiva y emergente del conjunto del cerebro? Si los procesos mentales específicos pueden localizarse en regiones cerebrales diferenciadas, ¿cuál es la relación entre la anatomía y la fisiología de una región y su función específica en la percepción, el pensamiento o el movimiento? ¿Es más probable que estas relaciones se pongan de manifiesto estudiando la región en conjunto o las neuronas individuales? En este capítulo consideramos en qué medida las funciones mentales están localizadas en regiones específicas del cerebro y hasta qué punto estos procesos mentales locales pueden ser comprendidos según las propiedades de las neuronas específicas y sus interconexiones.

Para contestar estos interrogantes, analizaremos cómo la neurociencia moderna enfoca una de las conductas cognitivas más elaboradas, el lenguaje. Al hacerlo así nos centramos en la corteza cerebral, la parte del encéfalo implicada en las conductas humanas más evolucionadas. Aquí vemos cómo el cerebro está organizado en regiones

o compartimientos cerebrales, cada uno constituido por grandes grupos de neuronas, y cómo las conductas muy complejas pueden localizarse en regiones específicas del cerebro y ser comprendidas en relación con el funcionamiento de grupos de neuronas. En el próximo capítulo consideraremos el funcionamiento de estos circuitos nerviosos a nivel celular, empleando una conducta refleja simple para examinar la forma en que las señales sensitivas se transforman en actos motores.

Se han propuesto dos puntos de vista opuestos respecto a la relación entre cerebro y conducta

Nuestra concepción actual de las neuronas, el cerebro y la conducta se ha forjado a lo largo del último siglo debido a la convergencia de cinco tradiciones experimentales: anatomía, embriología, fisiología, farmacología y psicología.

Antes de la invención del microscopio compuesto en el siglo XVIII se consideraba que el tejido nervioso funcionaba como una glándula, una idea que se remonta al médico griego Galeno, que propuso que los nervios transportan hacia la periferia del cuerpo un líquido segregado por el encéfalo y la médula espinal. El microscopio reveló la verdadera estructura de las células del tejido nervioso. Incluso así, el tejido nervioso no fue objeto de una ciencia específica hasta los últimos años del siglo XIX, cuando Camillo Golgi y Santiago Ramón y Cajal emprendieron las primeras descripciones detalladas de las células nerviosas.

Golgi desarrolló un método para teñir las neuronas con sales de plata que revelaba toda su estructura con el microscopio. Pudo ver con claridad que las neuronas poseían cuerpos celulares y dos tipos principales de proyecciones o prolongaciones: las dendritas ramificadas en un extremo, y un axón largo, como un cable, en el otro. Empleando la técnica de Golgi, Ramón y Cajal fue capaz de teñir células individuales, con lo que demostró que el tejido nervioso no es una red continua, sino una malla de células separadas. En el transcurso de este trabajo, Ramón y Cajal desarrolló algunos conceptos esenciales y muchas de las pruebas iniciales de la *teoría neuronal*, el principio de que las neuronas individuales son los elementos básicos de la señalización del sistema nervioso.

El embriólogo norteamericano Ross Harrison proporcionó apoyo experimental adicional a la teoría neuronal a principios del decenio de los años 20, demostrando que las dos principales proyecciones de las neuronas, las dendritas y el axón, crecen a partir del cuerpo neuronal y que lo hacen incluso en un cultivo de tejidos en que cada neurona está aislada de las otras. Harrison confirmó la sugerencia de Ramón y Cajal de que la punta del axón da origen a una expansión denominada *cono de crecimiento*, que dirige hacia su objetivo al axón en desarrollo (sean otras neuronas o músculos).

La investigación fisiológica del sistema nervioso comenzó a finales del siglo XVIII cuando el médico y físico italiano Luigi Galvani descubrió que las células nerviosas y musculares excitables vivas producen electricidad. La moderna electrofisiología nació del trabajo realizado en el siglo XIX por tres fisiólogos alemanes —Emil DuBois-Reymond, Johannes Müller, y Hermann von Helmholtz— que lograron demostrar que la actividad eléctrica de una neurona afecta a la actividad de una célula vecina de manera predecible.

La primera repercusión de la farmacología en la comprensión del sistema nervioso y la conducta se produjo a finales del siglo XIX, cuando Claude Bernard en Francia, Paul Ehrlich en Alemania y John Langley en Inglaterra demostraron que los fármacos no interaccionan con las células de forma arbitraria, sino que se unen a receptores específicos, situados normalmente en la membrana de la superficie celular. Este descubrimiento se convirtió en la base del estudio del fundamento químico de la comunicación entre neuronas, de importancia capital.

La investigación psicológica de la conducta se remonta a la filosofía de la Grecia clásica, en los albores de la ciencia occidental. Muchas cuestiones centrales de la investigación moderna de la conducta, en especial en el ámbito de la percepción, fueron reformuladas posteriormente en el siglo XVII por René Descartes y posteriormente por John Locke, de los que hablaremos más adelante. A mediados del siglo XIX Charles Darwin sentó las bases del estudio de los modelos animales de las acciones y la conducta humanas, publicando sus observaciones sobre la continuidad de las especies en evolución. Este nuevo enfoque hizo nacer la etología, el estudio de la conducta animal en el medio natural y, posteriormente, la psicología experimental, el estudio de la conducta humana y animal en condiciones controladas.

De hecho, ya a finales del siglo XVIII se hicieron los primeros intentos de unir conceptos biológicos y psicológicos en el estudio de la conducta. Franz Joseph Gall, un médico y neuroanatomista alemán, propuso tres ideas radicalmente novedosas. Primero, defendió que toda la conducta emanaba del cerebro. Segundo, sostenía que determinadas regiones de la corteza cerebral controlaban funciones específicas. Gall afirmaba que la corteza cerebral no actuaba como un órgano único, sino que se dividía por lo menos en 35 órganos (posteriormente se añadieron otros), cada uno de los cuales correspondía a una facultad mental específica. Asignaba su zona en el cerebro incluso a las conductas humanas más abstractas, como la generosidad, la discreción y la religiosidad. En tercer lugar, Gall proponía que el centro de cada función mental crecía con el uso, de forma muy similar al aumento del volumen de un músculo con el ejercicio. A medida que cada centro crecía, supuestamente provocaba una prominencia en la parte del cráneo situada sobre él, creando un patrón de bultos y crestas sobre el cráneo que indicaba qué regiones del cerebro estaban más desarrolladas (Fig. 1-1). En lugar de mirar en el interior del cerebro, Gall trataba de establecer una base anatómica para describir rasgos del carácter que correlacionaban la perso-

nalidad del individuo con las protuberancias de su cráneo. Su psicología, basada en la distribución de los bultos en la superficie de la cabeza, se conoció como *frenología*.

A finales del decenio 1820-1830, las ideas de Gall fueron sometidas a un análisis experimental por el fisiólogo francés Pierre Flourens. Extirpando de forma sistemática los centros funcionales de Gall de los cerebros de animales de experimentación, Flourens trató de aislar la contribución de cada «órgano cerebral» a la conducta. A partir de estos experimentos concluyó que las regiones cerebrales específicas no eran responsables de conductas determinadas, sino que todas las regiones del encéfalo, en especial los hemisferios cerebrales del prosencéfalo, participaban en cada una de las operaciones mentales. Propuso que cualquier parte del hemisferio cerebral era capaz de realizar todas las funciones del hemisferio. La lesión de una zona específica del hemisferio cerebral afectaría, por tanto, a todas las funciones superiores de la misma manera.

En 1823 Flourens escribió: «Todas las percepciones, todas las voliciones, ocupan el mismo lugar en estos órganos (cerebrales); la facultad de percibir, o de imaginar, o el querer, solamente constituyen una facultad, que es esencialmente una.» La rápida aceptación de esta creencia (llamada más tarde la concepción del *campo global* del cerebro) sólo se basaba parcialmente en el trabajo experimental de Flourens. ¡También representaba una reacción cultural frente a la visión reduccionista de que la mente humana tiene una base biológica, la noción de que no existe el alma, de que todos los procesos mentales podían reducirse a acciones en diferentes regiones del cerebro!

La teoría del campo global del cerebro fue puesta seriamente en duda por primera vez a mediados del siglo XIX por el neurólogo británico J. Hughlings Jackson. En sus estudios sobre la epilepsia focal, una enfermedad caracterizada por convulsiones que comienzan en una parte determinada del cuerpo, Jackson demostró que se pueden localizar diferentes funciones motoras y sensitivas en distintas regiones de la corteza cerebral. Estos estudios fueron perfeccionados posteriormente por el neurólogo alemán Karl Wernicke, el fisiólogo inglés Charles Sherrington y Ramón y Cajal en una concepción de la función cerebral llamada *conexionismo celular*. Según esta visión, las neuronas individuales son las unidades de señalización del cerebro; en general están dispuestas en grupos funcionales y se conectan entre sí de forma precisa. El trabajo de Wernicke en concreto mostró que diferentes regiones cerebrales interconectadas por vías nerviosas específicas generan conductas diferentes.

La mejor forma de ilustrar las diferencias entre la teoría del campo global y el conexionismo celular es mediante el análisis de cómo el cerebro produce el lenguaje. Antes de considerar los estudios clínicos y anatómicos importantes que conciernen a la localización del lenguaje, describamos brevemente a la estructura global del encéfalo. (El Capítulo 17 describe en detalle la organización anatómica del sistema nervioso).

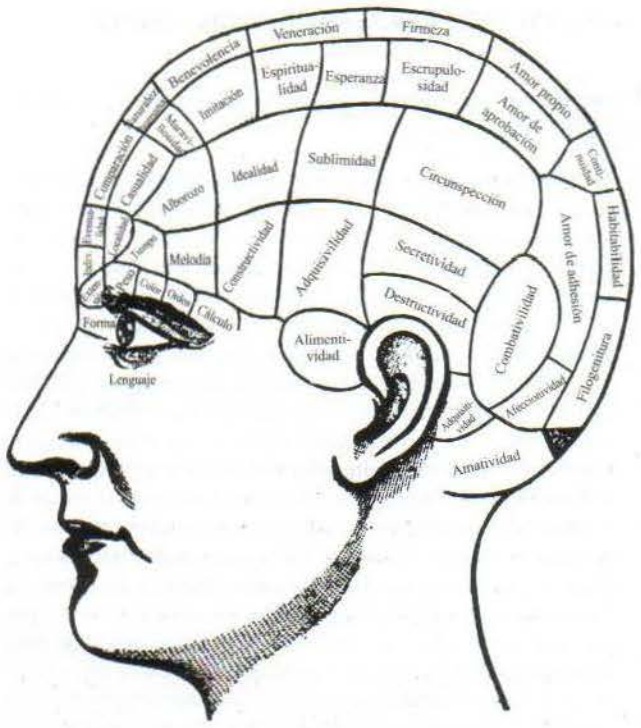


Figura 1-1. Según la doctrina decimonónica de la frenología, los rasgos complejos como la combatividad, la espiritualidad, la esperanza y la escrupulosidad son controlados por zonas específicas del cerebro, que se expanden cuando se desarrollan los rasgos. Se creía que este agrandamiento de zonas localizadas del cerebro producía unos bultos y crestas característicos en el cráneo que lo recubre, a partir del cual se podía determinar el carácter del individuo. Este mapa, obtenido de un dibujo de principios del siglo XIX, pretende mostrar 35 facultades intelectuales y emocionales en zonas diferentes del cráneo y la corteza cerebral situada bajo él.

El cerebro posee diferentes regiones funcionales

El sistema nervioso es una estructura bilateral y esencialmente simétrica con siete partes fundamentales: médula espinal, bulbo raquídeo, protuberancia, cerebelo, mesencéfalo, diencéfalo y los hemisferios cerebrales (Recuadro 1-1 y Figs. 1-2 y 1-3). Las técnicas radiológicas de imagen han hecho posible visualizar estas estructuras en sujetos vivos. Merced a diversos métodos experimentales, se pueden obtener estas imágenes del cerebro mientras los sujetos realizan tareas específicas, que pueden ser relacionadas con la actividad de zonas definidas del cerebro. El resultado es que la idea original de Gall de que diferentes regiones del cerebro están especializadas en diferentes funciones se acepta en la actualidad como uno de los fundamentos de la ciencia moderna del cerebro.

Una razón por la cual los investigadores no llegaron a esta conclusión radica en otro principio de la organización del sistema nervioso central que se conoce como *procesamiento paralelo distribuido*. Como veremos más adelante, muchas funciones sensitivas, motoras y cognitivas

Recuadro 1-1. El sistema nervioso central

El sistema nervioso central posee siete partes principales (Figura 1-2A).

1. La **médula espinal**, la parte más caudal del sistema nervioso central, recibe y procesa la información sensitiva de la piel, las articulaciones y los músculos de las extremidades y el tronco, y controla el movimiento de las extremidades y el tronco. Se subdivide en las regiones cervical, dorsal, lumbar y sacra. La médula espinal se continúa hacia arriba con el tronco encefálico, compuesto del bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo (véase más adelante). El tronco del encéfalo recibe información sensitiva de la piel y los músculos de la cabeza y se encarga del control motor de los músculos de la cabeza. También transmite información de la médula espinal al encéfalo y de éste a la médula espinal, y regula el grado de vigilia y de conciencia, a través de la formación reticular. El tronco del encéfalo consta de varios grupos de cuerpos celulares, los *núcleos de los pares craneales*. Algunos de estos núcleos reciben información de la piel y los músculos de la cabeza; otros controlan el movimiento de los músculos de la cara, el cuello y los ojos. Aún otros están especializados en la información de los sentidos especiales: oído, equilibrio y tacto.
2. El **bulbo raquídeo**, situado directamente por encima de la médula espinal, contiene varios centros responsables de funciones autónomas vitales, como la digestión, la respiración y el control de la frecuencia cardíaca.
3. La **protuberancia**, situada por encima del bulbo, transmite información sobre el movimiento del hemisferio cerebral al cerebelo.
4. El **cerebelo** está situado por detrás de la protuberancia y se encuentra conectado con el tronco del encéfalo a través de varios haces de fibras importantes llamados *pedúnculos*. El cerebelo regula la fuerza y la amplitud de los movimientos y participa en el aprendizaje de las capacidades motoras.
5. El **mesencéfalo**, situado por encima de la protuberancia, controla muchas funciones sensitivas y motoras, como los movimientos oculares y la coordinación de los reflejos visuales y auditivos.
6. El **diencéfalo** está situado por encima del mesencéfalo y contiene dos estructuras. Una de ellas, el *tálamo*, procesa la información que alcanza la corteza cerebral procedente del resto del sistema nervioso central. La otra, el *hipotálamo*, regula la función autónoma, endocrina y visceral.
7. Los **hemisferios cerebrales** consisten en una capa externa muy plegada —la *corteza cerebral*— y tres estructuras situadas en la profundidad: los *ganglios basales*, el *hipocampo* y los *núcleos amigdalinos*. Los ganglios basales participan en la regulación de la realización de los movimientos; el hipocampo está involucrado en aspectos del almacenamiento de los recuerdos; y los núcleos amigdalinos coordinan las respuestas autónomas y endocrinas de los estados emocionales. La corteza cerebral se divide en cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital (Fig. 1-2B).

El encéfalo se divide también a menudo en tres regiones más extensas: el *rombencéfalo* (bulbo raquídeo, protuberancia y cerebelo), el *mesencéfalo* y el *prosencéfalo* (diencéfalo y hemisferios cerebrales). El bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo forman el tronco encefálico.

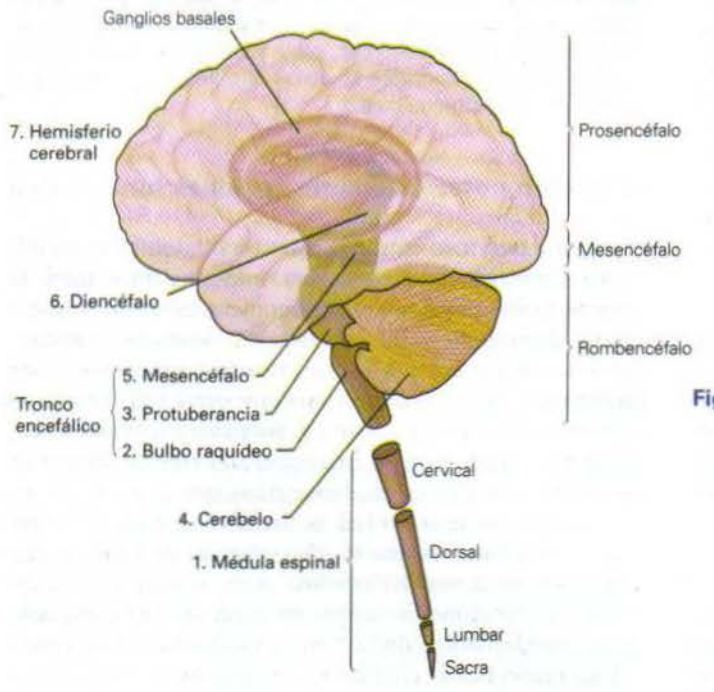


Figura 1-2A. El sistema nervioso central se puede dividir en siete partes principales.

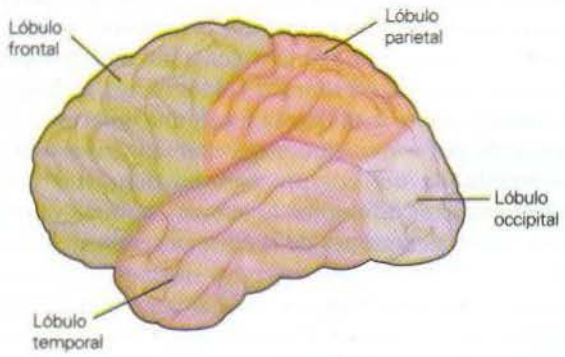


Figura 1-2B. Los cuatro lóbulos de la corteza cerebral.

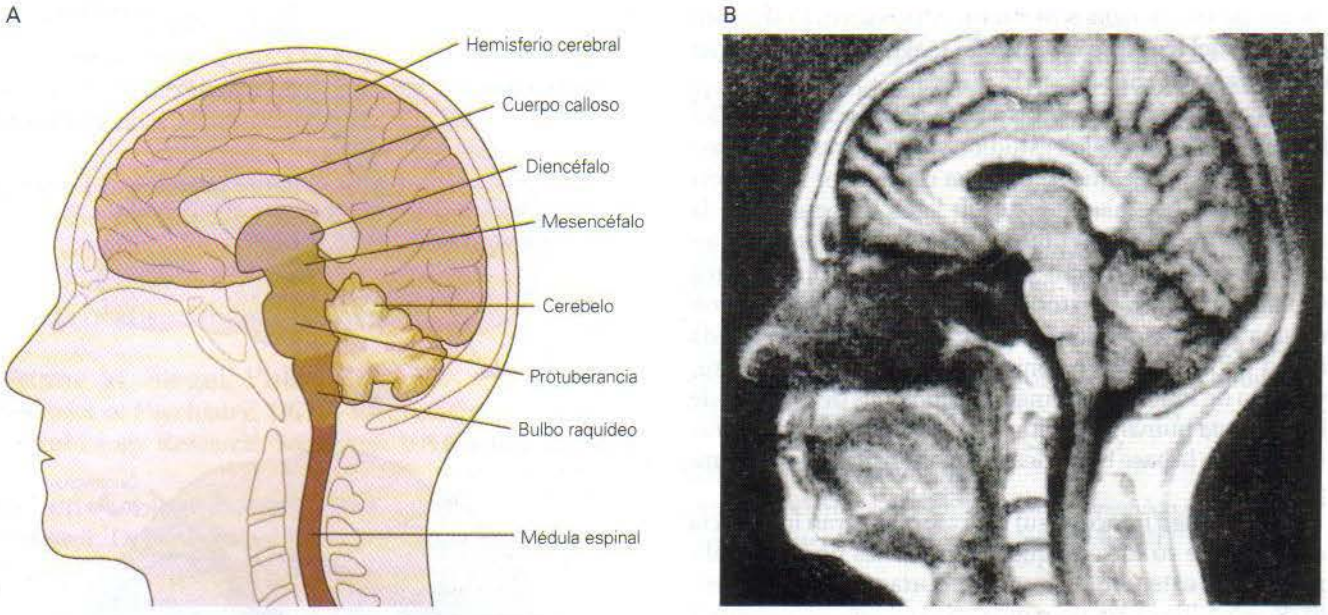


Figura 1-3. Las principales divisiones se ven con claridad cuando se corta el encéfalo en la línea media entre los dos hemisferios.

A. Este esquema muestra la posición de las principales estructuras del encéfalo en relación con los puntos de referencia externos. Los estudiantes de neuroanatomía aprenden rápidamente a distinguir los puntos de referencia internos principales, como el cuerpo calloso, un amplio haz de fibras que conecta los hemisferios cerebrales izquierdo y derecho.

B. Las principales partes del encéfalo dibujadas en A son también evidentes en esta imagen por resonancia magnética del encéfalo de un ser humano vivo.

son realizadas por más de una vía nerviosa. Cuando una región funcional o vía está lesionada, otras pueden compensar parcialmente la pérdida, lo que oscurece en parte las pruebas conductuales de la localización. Sin embargo, se han localizado con precisión en el encéfalo las vías nerviosas de ciertas funciones superiores.

Las funciones cognitivas están localizadas en la corteza cerebral

Las operaciones cerebrales responsables de nuestras capacidades cognitivas ocurren fundamentalmente en la *corteza cerebral,* la sustancia gris plegada que cubre los hemisferios cerebrales. En cada uno de los dos hemisferios cerebrales la corteza que los reviste está dividida en cuatro lóbulos diferenciados anatómicamente: *frontal, parietal, temporal* y *occipital* (Véase Fig. 1-2B), denominados así inicialmente por los huesos del cráneo que los alojan. El lóbulo frontal se ocupa en gran medida de la planificación de acciones futuras y del control del movimiento; el lóbulo parietal de la sensación somática, con la formación del esquema corporal, y de la relación del propio esquema corporal con el espacio extrapersonal; el lóbulo occipital con la visión; el lóbulo temporal con la audición; y a través de sus estructuras profundas —el hipocampo y los núcleos amigdalinos— con aspectos del aprendizaje, la memoria y las emociones. Cada lóbulo posee varios pliegues profundos hacia su interior (una estrategia favorecida por la evolución de empaquetar más células en un espacio limitado). Las crestas de estos pliegues se denominan *circunvoluciones,* y las hendiduras situadas entre ellas *surcos o cisuras.* Las circunvoluciones y cisuras más destacadas son bastante similares en todos los sujetos y poseen nombres específicos. Por ejemplo, la *cisura de Rolando* separa la *circunvolución precentral,* que se ocupa de la función motora, de la *circunvolución poscentral,* de función sensitiva (Fig. 1-4A).

La organización de la corteza cerebral se caracteriza por dos rasgos importantes. Primero, cada hemisferio se ocupa fundamentalmente de los procesos sensitivos y motores del lado *contralateral* (opuesto) del cuerpo. Por lo tanto, la información sensitiva que llega a la médula espinal desde la parte izquierda del cuerpo —por ejemplo, de la mano izquierda— cruza al lado derecho del sistema nervioso (sea en la médula espinal o en el tronco del encéfalo) en su camino hacia la corteza cerebral. De forma similar, las áreas motoras del hemisferio derecho controlan los movimientos de la mitad izquierda del cuerpo. Segundo, aunque los hemisferios son de aspecto similar, no son completamente simétricos respecto a su estructura ni equivalentes en cuanto a su función.

Con el fin de ilustrar el papel de la corteza cerebral en la cognición, seguiremos el desarrollo de nuestros conocimientos del sustrato nervioso del lenguaje, empleándolo como ejemplo de cómo hemos progresado en la locali-

zación de las funciones mentales del cerebro. El sustrato nervioso del lenguaje se trata con mayor profundidad en el Capítulo 59.

Mucho de lo que sabemos acerca de la localización del lenguaje procede de los estudios sobre la *afasia*, un trastorno del lenguaje que se observa con mayor frecuencia en personas que han sufrido un ictus (la oclusión o la rotura de un vaso sanguíneo que riega una parte del hemisferio cerebral). Gran parte de los descubrimientos fundamentales en el estudio de las afasias se produjeron en una rápida sucesión en el transcurso de la segunda mitad del siglo XIX. En conjunto, estos avances constituyen uno de los capítulos más apasionantes del estudio de la conducta humana, debido a que arrojaron las primeras luces sobre la base biológica de una función mental compleja.

El neurólogo francés Paul Broca recibió gran influencia de Gall y de su idea de que las funciones podían localizarse, pero extendió de forma importante el pensamiento de este último. Sostuvo que la frenología, el intento de localizar las funciones de la mente, debía basarse en el estudio de los daños cerebrales producidos por lesiones clínicas, en lugar del examen de la distribución de los bultos en el exterior de la cabeza. Por ello, escribió en 1861: «Pensé que si alguna vez existiera una ciencia frenológica sería una frenología de las circunvoluciones (de la corteza cerebral), y no la frenología de los bultos (de la cabeza).» Basándose en esta percepción, fundó la *neuropsicología*, una nueva ciencia de los procesos mentales que se diferenciaba de la frenología de Gall.

En 1861, Broca describió a un paciente llamado Leborgne, que podía comprender el lenguaje pero era incapaz de hablar. El paciente no presentaba ninguno de los déficit motores convencionales (de la lengua, la boca o las cuerdas vocales) que afectarían al habla. De hecho, era capaz de pronunciar palabras aisladas, silbar y cantar sin dificultad una melodía. Pero no podía hablar correctamente o crear frases completas, ni podía expresar las ideas escribiendo. La autopsia del cerebro de este paciente mostró una lesión en la región posterior del lóbulo frontal (llamada ahora *área de Broca*; Fig. 1-4B). Broca estudió ocho pacientes similares, todos ellos con lesiones en esta región, y en todos los casos encontró que la lesión estaba situada en el hemisferio cerebral izquierdo. Este descubrimiento indujo a Broca a anunciar en 1864 uno de los principios más famosos de la función cerebral: «*Nous parlons avec l'hémisphère gauche!*» («¡Hablamos con el hemisferio izquierdo!»)

El trabajo de Broca estimuló la búsqueda de la localización cortical de otras funciones conductuales específicas —búsqueda que pronto dio sus frutos—. En 1870, Gustav Fritsch y Eduard Hitzig galvanizaron a la comunidad científica mostrando que se podían producir movimientos característicos y diferenciados en perros, como estirar una pata, estimulando eléctricamente una región situada en la circunvolución precentral del cerebro. Estas regiones diferenciadas estaban localizadas invariablemente en la corteza motora del lado opuesto. Así, la mano derecha, la que la mayoría de los seres humanos emplean para escribir y para realizar movimientos finos, está controlada por el hemisferio izquierdo, el mismo que controla el habla. Por ello, en la mayoría de las personas se considera que el hemisferio izquierdo es *dominante*.

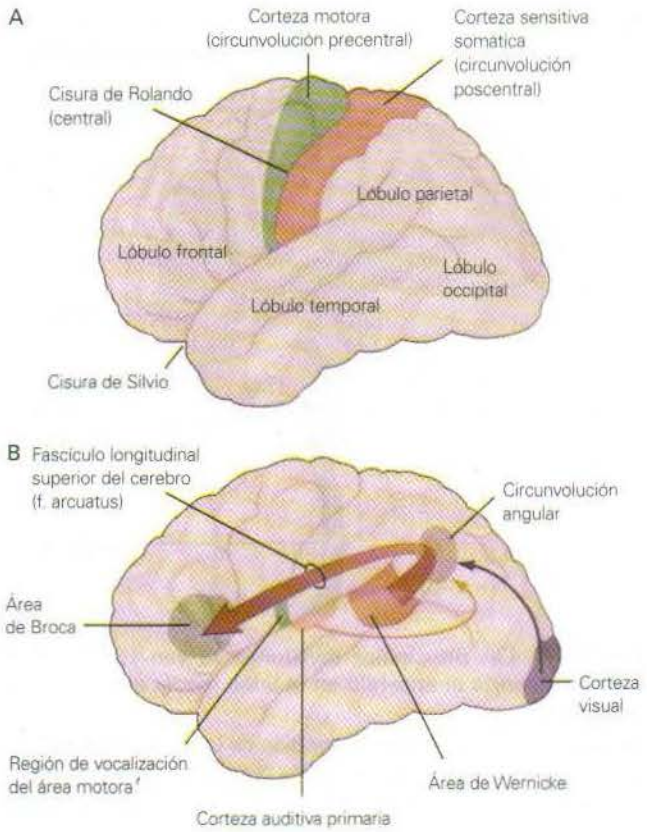


Figura 1-4. En esta visión lateral se muestran las principales áreas de la corteza cerebral del hemisferio izquierdo.

A. Esquema del hemisferio izquierdo.

B. Áreas que participan en el lenguaje. El **área de Wernicke** procesa los estímulos auditivos del lenguaje y es importante para la comprensión del habla. Está situada en la vecindad de la corteza auditiva primaria y la circunvolución angular, que combina la información auditiva recibida con la de otros sentidos. El **área de Broca** controla la producción del habla inteligible. Está situada cerca de la región del área motora que controla los movimientos de la lengua que forman las palabras. El área de Wernicke comunica con el área de Broca a través de una vía bidireccional, parte de la cual está formada por el fascículo longitudinal superior del cerebro o **fasciculus arcuatus.** (Adaptado de Geschwind 1979.)

El paso siguiente lo dio en 1876 Karl Wernicke. A los 26 años publicó un trabajo, hoy considerado clásico, «El complejo sintomático de la afasia: un estudio psicológico sobre una base anatómica.» En él describió otro tipo de afasia, en el que existía un fracaso en la comprensión del lenguaje y no en el habla (una disfunción *receptiva* y no *expresiva*). A diferencia de los pacientes de Broca, que po-

dían entender el lenguaje pero eran incapaces de hablar, el paciente de Wernicke podía hablar pero no entendía el lenguaje. Además, la localización de este nuevo tipo de afasia era diferente de la descrita por Broca: la lesión cortical crítica estaba situada en la parte posterior del lóbulo temporal, donde se une con los lóbulos occipital y temporal (Fig. 1-4B).

Basándose en este descubrimiento y en el trabajo de Broca, Fritsch y Hitzig, Wernicke formuló una teoría sobre el lenguaje que intentaba reconciliar y extender las teorías de la función cerebral predominantes en su tiempo. Los frenólogos argüían que la corteza era un mosaico de áreas funcionalmente específicas, mientras que la escuela del campo global sostenía que las funciones mentales estaban distribuidas homogéneamente por la corteza cerebral. Wernicke propuso que sólo las funciones mentales más básicas, aquellas relacionadas con actividades perceptivas o motoras simples, están localizadas en áreas únicas de la corteza. Sostenía que las funciones cognitivas más complejas resultan de las interconexiones de varios lugares funcionales. Al situar el principio de la función localizada en un marco conexionista, Wernicke se dio cuenta de que componentes diferentes de una única conducta se procesan en diferentes regiones del cerebro. Por lo tanto, fue el primero en proponer la idea del *procesamiento distribuido*, que está en el núcleo de nuestra comprensión actual de la función cerebral.

Wernicke propuso que en el lenguaje participan programas motores y sensitivos diferentes, cada uno de ellos dirigido por regiones corticales independientes. Afirmó que el programa motor, que gobierna los movimientos de la boca para el habla, está localizado en el área de Broca, situado adecuadamente por delante del área motora que controla la boca, la lengua, el paladar y las cuerdas vocales (Fig. 1-4B); y asignó el programa sensitivo, que gobierna la percepción de las palabras, a la zona del lóbulo temporal descubierta por él (llamada en la actualidad área de Wernicke). Esta área está rodeada convenientemente de la corteza auditiva, así como de una serie de áreas que se conocen en conjunto como *áreas de asociación*, que integran las sensaciones auditivas, visuales y somáticas en percepciones complejas.

De este modo, Wernicke formuló el primer modelo coherente de la organización del lenguaje que (con modificaciones y avances que pronto conoceremos) sigue siendo de cierta utilidad hoy día. De acuerdo con este modelo, los pasos iniciales del procesamiento por el cerebro de las palabras habladas o escritas se producen en áreas sensoriales diferenciadas de la corteza, especializadas en la información auditiva o visual. Esta información es transmitida después a un área cortical de asociación, especializada tanto en la información auditiva como visual, la circunvolución angular. En ella, según Wernicke, las palabras habladas o escritas se transforman en una representación nerviosa común compartida por el habla y la escritura. Desde la circunvolución angular se transmite esta representación al área de Wernicke, donde es reconocida como lenguaje y se asocia a un significado. Sin esta asociación, se pierde la capacidad de comprender el lenguaje. La representación nerviosa común se transmite después desde el área de Wernicke a la de Broca, donde se transforma de una representación sensorial (auditiva o visual) en una representación motora con la posibilidad de culminar en un lenguaje hablado o escrito. Si esta última transformación de una representación sensorial en motora es imposible, se pierde la capacidad de expresar el lenguaje (en forma de palabras habladas o en la escritura).

Basándose en esta premisa, Wernicke predijo, de forma correcta, la existencia de un tercer tipo de afasia, consecuencia de la desconexión. En ella están indemnes las zonas receptiva y motora, pero están destruidas las fibras que las conectan. Esta *afasia de conducción*, como se conoce en la actualidad, se caracteriza por un uso incorrecto de las palabras (*parafasia*). Los pacientes con afasia de conducción comprenden las palabras que oyen y no tienen dificultades motoras al hablar. Sin embargo, no pueden hablar con coherencia; omiten partes de las palabras o emplean sonidos incorrectos. Son dolorosamente conscientes de sus propios errores, pero incapaces de corregirlos.

Inspirada en parte por Wernicke, en los albores del siglo XX, surgió en Alemania una nueva escuela de localización cortical dirigida por el anatomista Korbinian Brodmann. Esta escuela trataba de diferenciar distintas áreas funcionales en la corteza basándose en la estructura de las células y en la disposición característica de estas células en capas. Empleando este método *citoarquitectónico*, Brodmann distinguió 52 áreas anatómica y funcionalmente diferenciadas en la corteza cerebral humana (Fig. 1-5).

Por lo tanto, a principios del siglo XX existían pruebas biológicas de peso respecto a la existencia de muchas áreas diferenciadas en la corteza cerebral, algunas de las cuales poseían funciones especializadas en la conducta. Sin embargo, durante la primera mitad del siglo, la teoría del campo global del cerebro, no el conexionismo celular, continuó dominando el pensamiento experimental y la práctica clínica. Este sorprendente estado de cosas debía mucho a los argumentos de varios importantes científicos sobre el sistema nervioso, entre los cuales figuraban el neurólogo británico Henry Head, el neuropsicólogo alemán Kurt Goldstein, el fisiólogo de la conducta ruso Ivan Pavlov y el psicólogo norteamericano Karl Lashley, todos ellos defensores de la teoría del campo global.

El más influyente de este grupo fue Lashley, quien mostraba un profundo escepticismo respecto al enfoque citoarquitectónico de la descripción funcional de la corteza. «El mapa arquitectónico "ideal" carece prácticamente de valor», escribió Lashley. «Las subdivisiones de las áreas carecen en gran medida de significado anatómico, e inducen a error respecto a las supuestas divisiones funcionales de la corteza.» El escepticismo de Lashley se vio

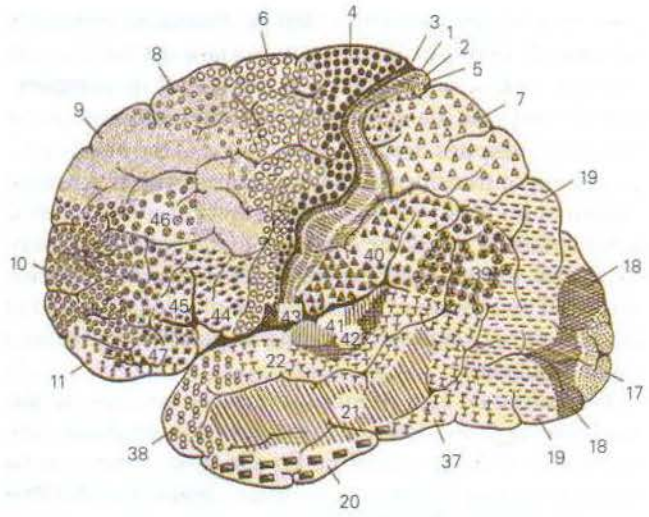


Figura 1-5. En los albores del siglo XX Korbinian Brodmann dividió el cerebro humano en 52 áreas diferenciadas basándose en las estructuras distintivas de sus neuronas y las disposiciones características de las capas celulares. El esquema de la corteza de Brodmann sigue empleándose mucho en el presente y se sigue actualizando continuamente. En este dibujo cada área está representada por su propio símbolo y se le asigna un número exclusivo. Se ha observado que varias áreas definidas por Brodmann controlan funciones cerebrales específicas. Por ejemplo, el área 4, la corteza motora, es responsable del movimiento voluntario. Las áreas 1, 2 y 3 constituyen la corteza somatosensitiva primaria, que recibe información de las sensaciones corporales. El área 17 es la corteza visual primaria, que recibe señales de los ojos y las transmite, para continuar su interpretación, a otras áreas. Las áreas 41 y 42 constituyen la corteza auditiva primaria. En este dibujo no están representadas las áreas no visibles desde la cara externa de la corteza.

reforzado por sus intentos, en línea con la tradición de los trabajos de Flourens, de encontrar un lugar específico del aprendizaje estudiando los efectos de diversas lesiones cerebrales sobre la capacidad de aprendizaje de las ratas para recorrer un laberinto. Pero Lashley observó que la gravedad del defecto de aprendizaje parecía depender del tamaño de las lesiones, no de su localización precisa. Desilusionado, Lashley —y después de él otros muchos psicólogos— concluyó que el aprendizaje y otras funciones mentales no tienen una localización especial en el cerebro y por tanto no se pueden relacionar con grupos específicos de neuronas.

Basándose en sus observaciones, Lashley reformuló la teoría del campo global en una teoría de la función cerebral denominada de *acción masiva*, que rebajaba aún más la importancia de las neuronas individuales, las conexiones neuronales específicas y las regiones cerebrales dedicadas a tareas concretas. Según este punto de vista, era la masa cerebral, no sus componentes neuronales, lo que resultaba crucial para la función. Aplicando esta lógica a la afasia, Head y Goldstein afirmaron que los trastornos del lenguaje podían ser la consecuencia de lesiones en casi cualquier zona de la corteza. La lesión cortical, independientemente del lugar, provocaba que los pacientes experimentaran una regresión de un lenguaje rico abstracto, a las pobres emisiones de la afasia.

Los experimentos de Lashley con ratas, y las observaciones de Head sobre pacientes humanos, han sido reinterpretados de forma gradual. Diversos estudios han demostrado que las tareas de aprendizaje en laberintos empleadas por Lashley no son adecuadas para el estudio de la función cortical local porque requieren muchas capacidades motoras y sensoriales. Privada de una capacidad sensorial (como la visión) una rata puede seguir aprendiendo a recorrer un laberinto empleando otra (por ejemplo, siguiendo estímulos táctiles u olfativos). Además, como veremos, muchas funciones mentales son manipuladas por más de una región o vía neuronal, y una única lesión puede no eliminarlas todas.

Además, las pruebas de localización de la función pronto resultaron abrumadoras. A finales de la década de los años 30, Edgar Adrian en Inglaterra y Wade Marshall y Philip Bard en los Estados Unidos descubrieron que al aplicar un estímulo táctil a diferentes partes del cuerpo de un gato se desencadena actividad eléctrica en distintas subregiones de la corteza, lo que permitió establecer un mapa preciso de la superficie corporal en zonas específicas de la corteza cerebral descritas por Brodmann. Estos estudios establecieron que las áreas citoestructurales de la corteza cerebral *pueden* definirse sin ambigüedad de acuerdo con varios criterios independientes, como son el tipo celular y las capas de células, las conexiones y, lo que es más importante, la función fisiológica. Como veremos en capítulos posteriores, la especialización funcional local se ha revelado como un principio esencial de la organización cortical, y se extiende incluso a columnas individuales de células en el seno de un área funcional. ¡Realmente, el cerebro está dividido en muchas más regiones funcionales que las que Brodmann imaginó!

Métodos más refinados han hecho posible saber más respecto a la función de las diferentes regiones cerebrales que participan en el lenguaje. A finales de la década de los años 50, Wilder Penfield, y más recientemente George Ojemann, emplearon pequeños electrodos para estimular la corteza de pacientes durante la cirugía cerebral de la epilepsia (realizada con anestesia local), buscando zonas que producen lenguaje. Se pedía a los pacientes que nombraran objetos o que emplearan el lenguaje de otras maneras mientras se estimulaban diferentes áreas de la corteza. Si la zona de la corteza era crucial para el lenguaje, la aplicación del estímulo eléctrico bloqueaba la capacidad del paciente de nombrar objetos. De esta forma Penfield y Ojemann pudieron confirmar, en el cerebro vivo consciente, las áreas del lenguaje de la corteza descritas por Broca y Wernicke. Además, Ojemann descubrió otras zonas esenciales para el lenguaje, señalando que las redes nerviosas del lenguaje son mayores de lo trazado por Broca y Wernicke.

Nuestra comprensión del sustrato nervioso del lenguaje ha progresado también gracias a estudios avanzados sobre localización cerebral que combinan enfoques lingüísticos y de psicología cognitiva. A partir de estos estudios hemos sabido que una zona del cerebro dedicada incluso a un componente específico del lenguaje, como el área de Wernicke para la comprensión del lenguaje, se subdivide de nuevo desde el punto de vista funcional. Estas subdivisiones modulares de lo que antes habían parecido operaciones bastante elementales fueron descritas por primera vez a mediados de la década de los años 70 por Alfonso Caramazza y Edgar Zurif. Éstos observaron que diferentes lesiones en el área de Wernicke provocan distintos fallos de la comprensión. Las lesiones de la región frontotemporal del área de Wernicke tienen como consecuencia fracasos en el *procesamiento léxico*, una incapacidad para comprender el significado de las palabras. Por el contrario, las lesiones en la región parietotemporal del área de Wernicke provocan anomalías en el *procesamiento sintáctico*, la capacidad de entender las relaciones *entre* las palabras de una frase. (Así, el conocimiento sintáctico permite apreciar la diferencia entre «Juan está enamorado de Pepa» y «Pepa está enamorada de Juan».)

Hasta hace poco, casi todo lo que sabíamos sobre la organización anatómica del lenguaje procedía de estudios realizados con pacientes que habían sufrido lesiones cerebrales. La tomografía de emisión de positrones (PET; *positron emission tomography*) y la resonancia magnética funcional (RM) han extendido este enfoque a personas normales (Capítulo 20). La PET es una técnica de imagen no invasora que visualiza las variaciones locales del flujo sanguíneo y el metabolismo cerebral que acompañan a las actividades mentales, como leer, hablar y pensar. En 1988, empleando esta nueva forma de imagen, Michael Posner, Marcus Raichle y sus colaboradores realizaron un interesante descubrimiento. Encontraron que la información sensorial que llega y que conduce a la producción y comprensión del lenguaje es procesada en más de una vía.

Recordemos que Wernicke creía que tanto las palabras escritas como habladas se transformaban en una representación del lenguaje con entradas de datos tanto auditivos como visuales. Esta información, pensaba, se transmite al área de Wernicke, donde se asocia a un significado antes de ser transformada en el área de Broca como producción del lenguaje hablado. Posner y sus colaboradores se formularon la siguiente pregunta: ¿Es necesario que el código nervioso de una palabra leída sea traducido a una representación auditiva antes de que se pueda asociar con un significado? ¿O puede enviarse la información visual directamente hacia el área de Broca sin la participación del sistema auditivo? Empleando la PET, determinaron cómo las palabras individuales son codificadas en el cerebro de sujetos normales cuando éstas son leídas de una pantalla u oídas a través de auriculares. Así, cuando las palabras se oyen, se activa el área de Wernicke, pero cuando las palabras se ven pero no se oyen el área de Wernicke no se activa. La información visual de la corteza occipital parece transmitirse directamente al área de Broca, sin ser transformada previamente en una representación auditiva en la corteza temporal posterior. Posner y sus colaboradores concluyeron que las vías nerviosas y los códigos sensoriales empleados para ver las palabras son diferentes de los utilizados para oírlas. Por lo tanto, propusieron que estas vías tienen acceso independiente a regiones de la corteza de orden superior implicadas en el significado de las palabras y en la expresión del lenguaje (Fig. 1-6).

No sólo se procesan de forma independiente la lectura y la audición de las palabras, sino que el acto de pensar en el *significado* de una palabra (en ausencia de estímulos sensoriales) activa un área todavía diferente de la corteza frontal izquierda. Por lo tanto, el procesamiento del lenguaje es *paralelo* además de en serie; como veremos en el Capítulo 59, es considerablemente más complejo que la concepción inicial de Wernicke. De hecho, se ha llegado a conclusiones similares a partir de estudios sobre conductas diferentes del lenguaje. Estos estudios demuestran que el procesamiento de la información requiere muchas zonas individuales de la corteza interconectadas adecuadamente, cada una de las cuales responde a, y por lo tanto codifica, algunos aspectos de los estímulos sensoriales específicos o de los movimientos motores, pero no a otros.

Los estudios sobre la afasia posibilitan un conocimiento extraordinario sobre cómo está organizado el cerebro para el lenguaje. Uno de los hallazgos más impresionantes procede de un estudio sobre sordos que perdieron la capacidad de hablar el Lenguaje Norteamericano de los Signos tras sufrir lesiones cerebrales. A diferencia del lenguaje hablado, el Lenguaje Norteamericano de los Signos se realiza con gestos de la mano en lugar de con sonidos y se percibe por vías visuales y no auditivas. No obstante, la realización de signos, que tiene la misma complejidad característica del lenguaje hablado, también está localizada en el hemisferio izquierdo. Así, los sordos quedan afásicos para el lenguaje de los signos como consecuencia de lesiones en el hemisferio izquierdo. Las lesiones del hemisferio derecho no producen estos defectos. Además, la lesión hemisférica izquierda puede tener consecuencias bastante específicas, que afectan a la comprensión de los signos (tras lesiones en el área de Wernicke), la gramática (tras la lesión del área de Broca) o la fluidez de los signos.

Estas observaciones ilustran tres puntos. Primero, el procesamiento cognitivo del lenguaje tiene lugar en el hemisferio izquierdo y es independiente de las vías que procesan las modalidades sensoriales y motoras empleadas en el lenguaje. Segundo, el habla y la audición no son condiciones necesarias para la aparición de capacidades del lenguaje en el hemisferio izquierdo. Tercero, el lenguaje hablado representa sólo un miembro de una familia de destrezas cognitivas mediadas por el hemisferio izquierdo.

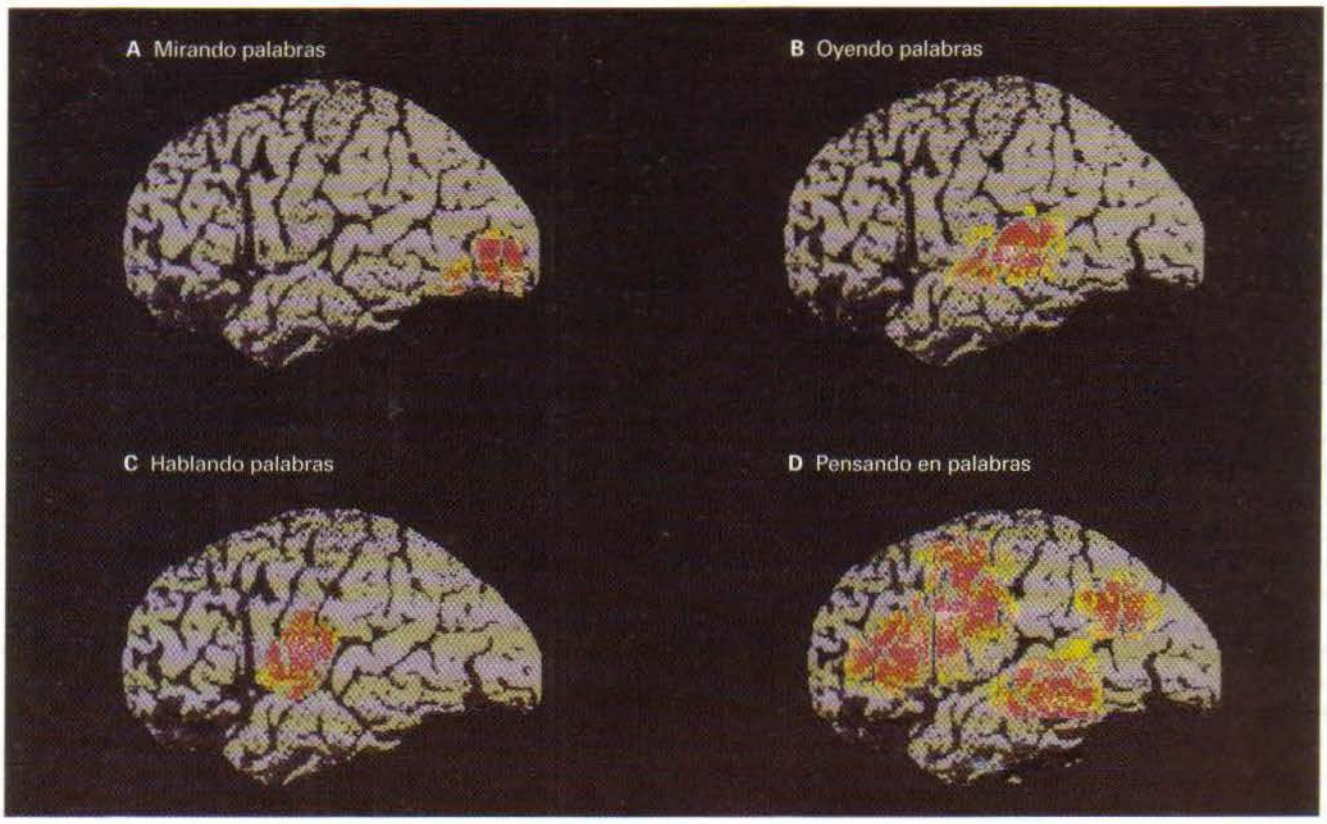


Figura 1-6. Con la tomografía de emisión de positrones (PET) se pueden identificar las regiones específicas de la corteza que participan en el reconocimiento de una palabra hablada o escrita. Cada una de las cuatro imágenes del cerebro humano que se muestran aquí (de la corteza del lado izquierdo) representa de hecho el promedio de actividad cerebral de varios sujetos normales. (En estas imágenes de PET el blanco representa la zona de máxima actividad, el rojo y el amarillo una actividad bastante intensa, y el azul y el gris las zonas de actividad mínima.) Las figuras A y B muestran las regiones que se activan por el componente de entrada de datos del lenguaje (leer u oír una palabra). La producción del lenguaje (habla y pensamiento) activa las regiones que se muestran en C y D. (Cortesía de Cathy Price.)

A. La lectura de una sola palabra genera una respuesta tanto en la corteza visual primaria como en la corteza asociativa visual (véase Figura 1-5).

B. La audición de una palabra activa un conjunto totalmente diferente de áreas en la corteza temporal y en la unión temporoparietal (para contrarrestar diferencias sin importancia, se empleó la misma lista de palabras en el test de lectura y de audición.)

C. Se pidió a los sujetos que repitieran una palabra presentada a través de auriculares o en una pantalla. La emisión de una palabra activa el área motora suplementaria de la corteza frontal medial. El área de Broca se activa tanto si la palabra se presenta verbalmente como visualmente. Así, tanto las vías visuales como auditivas convergen en el área de Broca, el lugar común de articulación motora del habla.

D. Se pidió a los sujetos que respondieran a la palabra «cerebro» con un verbo apropiado (por ejemplo, «pensar»). Este tipo de pensamiento activa tanto la corteza frontal como las áreas de Broca y de Wernicke. Estas áreas desempeñan un papel en toda cognición y representación abstracta.

Los rasgos afectivos y los aspectos de la personalidad también tienen una localización anatómica

A pesar de lo convincente de las pruebas de la localización cortical de las funciones relacionadas con el lenguaje, persistía la idea de que las funciones afectivas (emocionales) no están localizadas. Se creía que la emoción debe ser una expresión de la actividad de la totalidad del cerebro. Sólo recientemente se ha modificado este punto de vista. Aunque los aspectos emocionales de la conducta no se han localizado con tanta precisión como las funciones sensoriales, motoras y cognitivas, tanto en seres humanos como en animales de experimentación se pueden desencadenar emociones diferenciadas estimulando zonas concretas del cerebro. La localización de los afectos se ha demostrado de forma llamativa en pacientes con algunos trastornos del lenguaje y en los que sufren un tipo concreto de epilepsia.

Los pacientes afásicos no sólo manifiestan defectos cognitivos del lenguaje, sino que también tienen problemas con los aspectos afectivos del lenguaje, como la entonación (o *prosodia*). Estos aspectos afectivos están representados en el hemisferio derecho, y resulta bastante llamativo que la organización nerviosa de los elementos afectivos del lenguaje sea un espejo de la organización

del contenido lógico del lenguaje en el hemisferio izquierdo. La lesión de la zona temporal derecha que corresponde al área de Wernicke del hemisferio izquierdo produce alteraciones en la *comprensión* de la calidad emocional del lenguaje, por ejemplo, apreciar, por el tono de voz de un persona, si está describiendo un suceso triste o alegre. Por el contrario, la lesión de la región frontal derecha que corresponde al área de Broca provoca dificultades para *expresar* los aspectos emocionales del lenguaje.

Por tanto, también existen algunas funciones lingüísticas en el hemisferio derecho. De hecho, hay en la actualidad pruebas considerables de que puede ser necesario un hemisferio derecho intacto para apreciar las sutilezas del lenguaje, como la ironía, la metáfora y el ingenio, así como el contenido emocional del habla. Ciertos trastornos del lenguaje afectivo localizados en el hemisferio derecho, denominados *aprosodias*, se clasifican en aprosodias sensitivas, motoras o de conducción, siguiendo la clasificación empleada en las afasias. Este patrón de localización parece innato, pero no está completamente determinado hasta los siete u ocho años de edad aproximadamente. Los niños pequeños en los que el hemisferio cerebral izquierdo resulta gravemente lesionado en fases tempranas de la vida pueden desarrollar una comprensión del lenguaje esencialmente normal.

Los pacientes con epilepsia crónica del lóbulo temporal proporcionan nuevos indicios respecto a la localización de los afectos. Estos pacientes manifiestan alteraciones emocionales características, algunas de las cuales sólo se producen fugazmente durante la propia convulsión y se conocen como *fenómenos ictales* (del latín *ictus*, golpe o ataque). Fenómenos ictales frecuentes son los sentimientos de irrealidad y *déjà vu* (la sensación de haber estado antes en un lugar o de haber tenido previamente una experiencia concreta); alucinaciones visuales o auditivas transitorias; sentimientos de despersonalización, miedo o cólera; delirios; sentimientos sexuales; y paranoia.

Sin embargo, cuando los pacientes no están sufriendo convulsiones, se ponen de manifiesto alteraciones emocionales más duraderas. Estos *fenómenos intercríticos* son interesantes porque representan un verdadero síndrome psiquiátrico. Un estudio detallado de estos pacientes indica que pierden todo el interés por el sexo y que el declive del interés sexual a menudo corre paralelo a un aumento de la agresividad social. La mayoría muestra uno o más rasgos de personalidad característicos: pueden ser muy emotivos, fervientemente religiosos, extremadamente moralistas y totalmente carentes de sentido del humor. Esto contrasta vivamente con los pacientes cuyos focos epilépticos radican fuera del lóbulo temporal, que no presentan alteraciones emocionales ni conductuales.

Una estructura importante es el núcleo amigdalino, situado en la profundidad de los hemisferios cerebrales. La función de esta estructura en las emociones se descubrió a partir de estudios sobre lesiones irritativas de la epilepsia en el lóbulo temporal. Las consecuencias de estas lesiones irritativas son exactamente opuestas a las de las lesiones destructivas como consecuencia de un ictus o un traumatismo. Así como las lesiones destructivas acarrean la pérdida de la función, a menudo por la desconexión de áreas especializadas, la tormenta eléctrica de la epilepsia puede aumentar la actividad en las regiones afectadas, llevando a una expresión excesiva de las emociones o a una elaboración excesiva de las ideas. En la Parte VIII de este libro consideraremos la neurobiología de las emociones.

Los procesos mentales están representados en el cerebro por sus operaciones de procesamiento elementales

¿Por qué en el pasado se han rechazado tan a menudo las pruebas de localización, que de manera retrospectiva parecen tan convincentes? Existen varias razones.

En primer lugar, los frenólogos introdujeron la idea de la localización de una forma exagerada y sin pruebas suficientes. Imaginaron cada región de la corteza como un órgano mental independiente dedicado a una función mental completa y diferenciada (de forma muy similar a cómo el páncreas y el hígado son órganos digestivos independientes). El rechazo de Flourens de la frenología y la subsiguiente dialéctica entre los defensores de la teoría del campo global (contra la localización) y los defensores del conexionismo celular (a favor de la localización) fueron respuestas a una teoría que era simplista y desmesurada. El concepto de localización que terminó por surgir —y prevalecer— es mucho más sutil que lo imaginado por Gall (incluso por Wernicke).

Después del descubrimiento de Wernicke de que existe una organización modular del lenguaje en el cerebro que consiste en un complejo de centros de procesamiento en serie y en paralelo con funciones más o menos independientes, en la actualidad entendemos que todas las capacidades cognitivas son el resultado de la interacción de múltiples mecanismos de procesamiento distribuidos en muchas regiones diferentes del cerebro. Las regiones cerebrales específicas no se ocupan de *facultades* de la mente, sino de operaciones elementales de procesamiento. La percepción, el movimiento, el lenguaje, el pensamiento y la memoria son posibles por la interconexión en serie y en paralelo de varias regiones del cerebro, cada una de las cuales posee funciones específicas. Como resultado, la lesión de un área única no necesariamente implica la pérdida total de una facultad, como predijeron muchos neurólogos en el pasado. Incluso si desaparece inicialmente una conducta, puede reaparecer parcialmente cuando las partes no lesionadas del cerebro reorganizan sus conexiones.

Por lo tanto, no resulta útil representar los procesos mentales como una serie de eslabones de una cadena, porque en este tipo de disposición todo el proceso se

quiebra cuando se rompe un solo eslabón. La metáfora más realista es concebir los procesos mentales como una serie de líneas de ferrocarril que convergen en la misma terminal. La disfunción de un único eslabón en una vía afecta a la información que transporta, pero no necesariamente interfiere de forma permanente en el sistema en su conjunto. Las restantes partes del sistema pueden modificar su rendimiento para dar cabida al tráfico adicional tras la rotura de una línea.

Se tardó en aceptar los modelos de función localizada porque resulta enormemente difícil demostrar qué componentes de una operación mental están representados por una vía nerviosa o región cerebral concreta. Tampoco ha sido fácil analizar las operaciones mentales para alcanzar componentes susceptibles de experimentación. Sólo en el transcurso del último decenio, con la convergencia de la moderna psicología cognitiva y las neurociencias, hemos podido descubrir que *todas* las funciones mentales son divisibles en subfunciones. Una dificultad para desglosar los procesos mentales en categorías analíticas o pasos es que nuestra experiencia cognitiva consiste en operaciones instantáneas, sin transiciones. Realmente, estos procesos están compuestos de numerosos componentes para el procesamiento de la información, e incluso la tarea más simple requiere la coordinación de varias áreas cerebrales diferenciadas.

Para ilustrar este punto consideremos cómo aprendemos, almacenamos y recordamos el conocimiento que nuestra mente tiene de objetos, personas y sucesos de nuestro mundo. Nuestro sentido común nos dice que almacenamos cada componente de nuestro conocimiento del mundo como una única representación que puede ser recordada por estímulos que refrescan la memoria o incluso solamente con la imaginación. Todo lo que sabemos sobre nuestra abuela, por ejemplo, parece estar almacenado en una única representación de la «abuela» que es igualmente accesible si la vemos en persona, oímos su voz o simplemente pensamos en ella. Sin embargo, nuestra experiencia no constituye una guía fiable del conocimiento que tenemos almacenado en la memoria. El conocimiento no se almacena en forma de representaciones completas sino que se divide en categorías diferenciadas y se almacena por separado. Por ejemplo, el cerebro almacena separadamente la información sobre objetos animados e inanimados. Por lo tanto, lesiones concretas de las áreas de asociación del lóbulo temporal izquierdo pueden anular el conocimiento de un paciente sobre objetos vivos, en especial personas, dejando bastante intacto el conocimiento de los objetos inanimados. Las categorías de representación, como «personas vivas», pueden subdividirse aún más. Una pequeña lesión en el lóbulo temporal izquierdo puede destruir la capacidad de un paciente de reconocer personas por su nombre, sin afectar a su capacidad de reconocerlas mediante la vista.

El ejemplo más asombroso de la naturaleza modular de los procesos de representación mental es el hallazgo de que nuestra propia consciencia de nosotros mismos como ser coherente autoconsciente —la suma de aquello a lo que nos referimos cuando decimos «yo»— se logra mediante la conexión de circuitos independientes, cada uno con su propio sentido de la consciencia, que realizan operaciones independientes en nuestros dos hemisferios cerebrales. El notable descubrimiento de que incluso la consciencia no es un proceso unitario se debe a Roger Sperry y Michael Gazzaniga, quienes estudiaron a pacientes epilépticos en los cuales se seccionaba el cuerpo calloso —la vía principal de conexión entre los dos hemisferios— como tratamiento de la epilepsia. Sperry y Gazzaniga observaron que cada hemisferio tenía una consciencia capaz de funcionar independientemente del otro. El hemisferio derecho, que no puede hablar, tampoco puede entender el lenguaje, que es bien comprendido por el hemisferio izquierdo aislado. El resultado es que cada hemisferio puede emitir órdenes opuestas —¡cada hemisferio tiene su propia mente!—. Mientras un paciente sostenía su libro favorito en su mano izquierda, el hemisferio derecho, que controla la mano izquierda pero no puede leer, consideraba que simplemente mirar el libro resultaba aburrido. ¡El hemisferio derecho mandaba a la mano izquierda que dejara el libro! Otro paciente se vestía con la mano izquierda, mientras que con la otra se desnudaba. Así, en algunos pacientes comisurotomizados los dos hemisferios pueden interferir en la función del otro. Además, el hemisferio dominante a veces comenta la función del no dominante, a menudo mostrando una falsa sensación de confianza respecto a problemas de los cuales no puede conocer la solución, porque la información se proyectaba exclusivamente al hemisferio no dominante.

Así, la principal razón por la que se ha tardado tanto tiempo en comprender qué actividades mentales están localizadas en cada región cerebral es que nos enfrentamos con el enigma más profundo de la biología: la representación nerviosa de la consciencia y de la conciencia de sí mismo. Después de todo, para estudiar la relación entre un proceso mental y las regiones cerebrales específicas hemos de ser capaces de identificar los componentes del proceso mental que estamos tratando de explicar. Sin embargo, los procesos mentales superiores son las conductas más difíciles de describir, de medir con objetividad, y de diseccionar en sus componentes y operaciones elementales. Además, la anatomía del cerebro es inmensamente compleja, y todavía no se conocen bien la estructura y las interconexiones de sus numerosas partes. Para analizar cómo se representa en el cerebro una actividad mental específica no sólo tenemos que determinar qué aspectos de la actividad están representados en qué regiones, sino también cómo están representados y de qué forma interaccionan esas representaciones.

Esto sólo ha resultado posible en el último decenio. Combinando los instrumentos conceptuales de la psicología cognitiva con nuevas técnicas fisiológicas y méto-

dos de imagen cerebral, estamos empezando a visualizar las regiones del cerebro que participan en las conductas concretas. Y sólo estamos comenzando a discernir cómo estas conductas pueden descomponerse en operaciones mentales más simples y localizadas en módulos específicos del cerebro interconectados. De hecho, el entusiasmo evidente en la neurociencia se basa hoy día en la convicción de que por fin disponemos de los instrumentos adecuados para explorar el extraordinario órgano de la mente, de forma que podamos terminar por entender los principios biológicos en que se basa la cognición humana.

Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Bear DM. 1979. The temporal lobes: an approach to the study of organic behavioral changes. In: MS Gazzaniga (ed). *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Vol. 2, *Neuropsychology*. pp. 75-95. New York: Plenum.

Caramazza A. 1995. The representation of lexical knowledge in the brain. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language*, Vol. 1, *Decade of the Brain*, pp. 133-147. Washington, DC: Library of Congress.

Churchland PS. 1986. *Neurophilosophy, Toward a Unified Science of the Mind-Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Cooter R. 1984. *The Cultural Meaning of Popular Science: Phrenology and the Organization of Consent in Nineteenth-Century Britain*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Cowan WM. 1981. Keynote. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium*, pp. xi-xxi. Cambridge, MA: MIT Press.

Ferrier D. 1890. *The Croonian Lectures on Cerebral Localisation*. London: Smith, Elder.

Geschwind N. 1974. *Selected Papers on Language and the Brain*. Dordrecht, Holland: Reidel.

Harrington A. 1987. *Medicine, Mind, and the Double Brain: A Study in Nineteenth-Century Thought*. Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Harrison RG. 1935. On the origin and development of the nervous system studied by the methods of experimental embryology. Proc R Soc Lond B Biol Sci 118:155-196.

Jackson JH. 1884. The Croonian lectures on evolution and dissolution of the nervous system. Br Med J 1:591-593; 660-663; 703-707.

Kandel ER. 1976. The study of behavior: the interface between psychology and biology. In: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*, pp. 3-27. San Francisco: Freeman.

Kosslyn SM. 1988. Aspects of a cognitive neuroscience of mental imagery. Science 240:1621-1626.

Marshall JC. 1988. Cognitive neurophysiology: the lifeblood of language. Nature 331:560-561.

Marshall JC. 1988. Cognitive neuropsychology: sensation and semantics. Nature 334:378.

Ojemann GA. 1995. Investigating language during awake neurosurgery. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language*, Vol. 1, *Decade of the Brain*, pp. 117-131. Washington, DC: Library of Congress.

Petersen SE. 1995. Functional neuroimaging in brain areas involved in language. In: RD Broadwell (ed). *Neuroscience, Memory, and Language*, Vol. 1, *Decade of the Brain*, pp. 109-116. Washington DC: Library of Congress.

Posner MI, Petersen SE, Fox PT, Raichle ME. 1988. Localization of cognitive operations in the human brain. Science 240:1627-1631.

Ross ED. 1984. Right hemisphere's role in language, affective behavior and emotion. Trends Neurosci 7:342-346.

Shepherd GM. 1991. *Foundations of the Neuron Doctrine*. New York: Oxford Univ. Press.

Sperry RW. 1968. Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. Harvey Lect 62:293-323.

Young RM. 1970. *Mind, Brain and Adaptation in the Nineteenth Century*. Oxford: Clarendon.

Referencias

Adrian ED. 1941. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. J Physiol (Lond) 100: 159-191.

Bernard C. 1878-1879. *Leçons sur les Phénomènes de la vie Communs aux Animaux et aux Végétaux*. Vols. 1, 2. Paris: Baillière.

Boakes R. 1984. *From Darwin to Behaviourism: Psychology and the Minds of Animals*. Cambridge, England: Cambridge Univ. Press.

Broca P. 1865. Sur le siége de la faculté du langage articulé. Bull Soc Anthropol 6:377-393.

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zeelenbaues*. Leipzig: Barth.

Darwin C. 1872. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. London: Murray.

Descartes R. [1649] 1984. *The Philosophical Writings of Descartes*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

DuBois-Reymond E. 1848-1849. *Untersuchungen über thierische Elektrizität*. Vols. 1, 2. Berlin: Reimer.

Ehrlich P. 1913. Chemotherapeutics: scientific principles, methods, and results. Lancet 2:445-451.

Flourens P. 1824. Recherches expérimentales. Archiv Méd 2:321-370; Cited and translated by P Flourens, JMD Olmsted. In: EA Underwood (ed). 1953. *Science, Medicine and History*, 2:290-302. London: Oxford Univ. Press.

Flourens P. 1824. *Recherches Expérimentales sur les Propriétés et les Fonctions du Système Nerveux, dans les Animaux Vertébrés*. Paris: Chez Crevot.

Fritsch G, Hitzig E. 1870. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch Anat Physiol Wiss Med, pp. 300-332; 1960. Reprinted in: G. von Bonin (transl). *Some Papers on the Cerebral Cortex*, pp. 73-96. Springfield, IL: Thomas.

Gall FJ, Spurzheim G. 1810. *Anatomie et Physiologie du Système Nerveux en Général, et du Cerveau en Particulier, avec des Observations sur la Possibilité de Reconnoître Plusieurs Dispositions Intellectuelles et Morales de l'Homme et des Animaux, par la Configuration de leurs Têtes*. Paris: Schoell.

Galvani L. [1791] 1953. *Commentary on the Effect of Electricity on Muscular Motion.* RM Green (transl). Cambridge, MA: Licht.

Gazzaniga MS, LeDoux JE. 1978. *The Integrated Mind.* New York: Plenum.

Geschwind N. 1979. Specializations of the human brain. Sci Am 241(3):180-199.

Goldstein K. 1948. *Language and Language Disturbances: Aphasic Symptom Complexes and Their Significance for Medicine and Theory of Language.* New York: Grune & Stratton.

Golgi C. [1906] 1967. The neuron doctrine: theory and facts. In: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine,* 1901-1921, pp. 189-217. Amsterdam: Elsevier.

Head H. 1921. Release of function in the nervous svstem. Proc R Soc Lond B Biol Sci 92:184-209.

Head H. 1926. *Aphasia and Kindred Disorders of Speech.* Vols. 1, 2. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 1963. Reprint. New York: Hatner.

Heilman KM, Scholes R, Watson RT. 1975. Auditory affective agnosia. Disturbed comprehension of affective speech. J Neurol Neurosurg Psychiatry 38:69-72.

Langley JN. 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc Lond B Biol Sci 78:170-194.

Lashley KS. 1929. *Brain Mechanisms and Intelligence: A Quantitative Study of Injuries to the Brain.* Chicago: Univ. Chicago Press.

Lashley KS, Clark G. 1946. The cytoarchitecture of the cerebral cortex of *Ateles:* a critical examination of architectonic studies. J Comp Neurol 85:223-305.

Locke J. 1690. An essay concerning humane understanding. In: *Four Books.* London.

Loeb J. 1918. *Forced Movements, Tropisms and Animal Conduct.* Philadelphia: Lippincott.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1-24.

McCarthy RA, Warrington EK. 1988. Evidence for modality-specific meaning systems in the brain. Nature 334: 428-430.

Müller J. 1834-1840. *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen.* Vols 1, 2. Coblenz: Hölscher.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen, Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas,* 3rd rev. ed. Berlin: Springer.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex.* GV Anrep (transl). London: Oxford Univ. Press.

Penfield W. 1954. Mechanisms of voluntary movement. Brain 77:1-1 7.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function.* New York: Macmillan.

Penfield W, Roberts L. 1959. *Speech and Brain-Mechanisms.* Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. 1989. Positron emission tomographic studies of the processing of single words. J Cogn Neurosci 1(2):153-170.

Posner MI, Carr TH. 1992. Lexical access and the brain: anatomical constraints on cognitive models of word recognition. Am J Psychol 105:1-26.

Ramón y Cajal S. [1892] 1977. A new concept of the histology of the central nervous system. DA Rottenberg (transl). (See also historical essay by SL Palay, preceding Ramón y Cajal's paper.) In: DA Rottenberg, FH Hochberg (eds). *Neurological Classics in Modern Translation,* pp. 7-29. New York: Hafner.

Ramón y Cajal S. [1906] 1967. The structure and connexions of neurons. In: *Nobel Lectures: Physiology or Medicine, 1901-1921,* pp. 220-253. Amsterdam: Elsevier.

Ramón y Cajal S. [1908] 1954. *Neuron Theory or Reticular Theory? Objective Evidence of the Anatomical Unity of Nerve Cells.* MU Purkiss, CA Fox (transl). Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas Instituto Ramón y Cajal.

Ramón y Cajal S. 1937. *1852-1934. Recollections of My Life.* EH Craigie (transl). Philadelphia: American Philosophical Society; 1989. Reprint. Cambridge, MA: MIT Press.

Rose JE, Woolsey CN. 1948. Structure and relations of limbic cortex and anterior thalamic nuclei in rabbit and cat. J Comp Neurol 89:279-347.

Ross ED. 1981. The aprosodias: functional-anatomic organization of the affective components of language in the right hemisphere. Arch Neurol 38:561-569.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System,* 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Spurzheim JG. 1825. *Phrenology, or the Doctrine of the Mind,* 3rd ed. London: Knight.

Swazey JP. 1970. Action proper and action commune: the localization of cerebral function. J Hist Biol 3:213-234.

von Helmholtz H. 1850. On the rate of transmission of the nerve impulse. Monatsber Preuss Akad Wiss Berlin, pp. 14-15. Translated in: W Dennis (ed). 1948. *Readings in the History of Psychology,* pp. 197-198. New York: Appleton-Century-Crofts.

Wernicke C. 1908. The symptom-complex of aphasia. In: A Church (ed), *Diseases of the Nervous System,* pp. 265-324. New York: Appleton.

Zurif E. 1974. Auditory lateralization, prosodic and syntactic factors. Brain Lang 1:391-401.

2

Neuronas y conducta

El sistema nervioso tiene dos clases de células

Las células gliales son células de sostén

Las neuronas son las principales unidades de señalización del sistema nervioso

Las neuronas forman redes específicas de señalización que median conductas específicas

La señalización se organiza de la misma forma en todas las neuronas

El componente de entrada produce señales locales graduadas

El componente desencadenante toma la decisión de generar un potencial de acción

El componente de conducción propaga un potencial de acción de todo o nada

El componente de salida libera neurotransmisores

La transformación de la señal nerviosa, de sensitiva en motora, se ilustra por la vía del reflejo miotático

La mayor diferencia entre las neuronas se observa a nivel molecular

Las neuronas son capaces de transmitir información singular debido a que forman redes específicas

El carácter modificable de las conexiones específicas contribuye a la adaptabilidad de la conducta

LOS SERES HUMANOS SON INMENSAMENTE superiores a otros animales por su capacidad de explotar su entorno físico. La llamativa variedad de la conducta humana —realmente, la complejidad del entorno que los seres humanos han sido capaces de crear para sí mismos— depende de un sofisticado conjunto de receptores sensoriales conectados con una maquinaria nerviosa muy flexible, un cerebro, capaz de discriminar una inmensa variedad de sucesos del entorno. El continuo flujo de información de estos receptores se organiza en el cerebro mediante percepciones (algunas de las cuales se almacenan en la memoria para futuras consultas) y después mediante respuestas conductuales apropiadas. Todo esto se logra en el cerebro empleando las neuronas y las conexiones entre ellas.

Cada neurona, la unidad básica del cerebro, es relativamente simple en cuanto a su morfología. Aunque el cerebro humano contiene una cifra extraordinaria de estas células (del orden de 10^{11} neuronas), que pueden clasificarse al menos en mil tipos diferentes, todas ellas comparten la misma estructura básica. La complejidad de la conducta humana depende menos de la especialización de las neuronas individuales que del hecho de que un gran número de ellas forma circuitos anatómicos precisos. Uno de los principios esenciales de la organización del cerebro es que neuronas con propiedades básicamente similares pueden producir acciones bastante diferentes según la forma en que estén conectadas entre sí y con los receptores sensoriales y los músculos.

Dado que un número relativamente reducido de principios de organización determina una complejidad considerable, es posible aprender mucho respecto a cómo el sistema nervioso genera la conducta centrándose en cuatro características básicas del sistema nervioso:

1. Los mecanismos por los cuales las neuronas producen señales.
2. Los tipos de conexión entre las neuronas.
3. La relación entre los diferentes tipos de interconexión y los distintos tipos de conducta.
4. Los medios a través de los cuales la experiencia modifica las neuronas y sus conexiones.

En este capítulo introducimos estas cuatro características considerando en primer lugar las propiedades estructurales y funcionales de las neuronas y las células gliales que las rodean y las sustentan. Después examinamos cómo se organiza cada célula y transmite señales, y cómo la transmisión de señales entre unas pocas neuronas conectadas entre sí genera una conducta simple, el reflejo rotuliano. Finalmente, consideraremos de qué for-

ma pueden modificar la conducta las variaciones en la capacidad de señalización de las neuronas específicas.

El sistema nervioso tiene dos clases de células

Existen dos clases principales de células en el sistema nervioso central: las células nerviosas (neuronas) y las células gliales (glía).

Las células gliales son células de sostén

Las células gliales superan con mucho en número a las neuronas, hay entre 10 y 50 veces más células gliales que neuronas en el sistema nervioso central de los vertebrados. El nombre de estas células deriva de la palabra griega que designa el pegamento, aunque de hecho no es frecuente que la glía mantenga unidas las neuronas. Más bien, rodean los cuerpos celulares, los axones y las dendritas de las neuronas. Hasta donde se sabe, la glía no participa directamente en la elaboración de la información, pero se piensa que desempeña al menos otras siete funciones vitales:

1. Las células gliales sostienen a las neuronas, dando estructura al encéfalo. También separan y a veces aíslan grupos neuronales y conexiones sinápticas entre sí.
2. Dos tipos de células de la glía (oligodendrocitos y células de Schwann) producen la mielina empleada para aislar los axones, las prolongaciones celulares de las neuronas que conducen señales eléctricas.
3. Algunas células gliales son fagocitos, que eliminan detritos tras las lesiones e impiden la muerte de las neuronas.
4. Las células gliales realizan también importantes tareas domésticas que favorecen una señalización eficiente entre las neuronas (Capítulo 14). Por ejemplo, parte de la glía capta también transmisores químicos liberados por las neuronas durante la transmisión sináptica.
5. Durante el desarrollo cerebral, algunas clases de células de la glía («glía radial») dirigen a las neuronas que emigran y el crecimiento de los axones.
6. En algunos casos, como en la sinapsis entre el nervio y el músculo de los vertebrados, las células gliales regulan activamente las propiedades de la terminal presináptica.
7. Algunas células gliales (astrocitos) ayudan a formar un revestimiento impermeable de los capilares y vénulas del encéfalo —la *barrera hematoencefálica*— que evita que las sustancias tóxicas de la sangre penetren en el cerebro (Apéndice B).
8. Otras células gliales aparentemente liberan factores de crecimiento y ayudan de otras formas a nutrir las neuronas, si bien esta función ha sido difícil de demostrar de forma concluyente.

Las células gliales del sistema nervioso de los vertebrados se dividen en dos tipos principales: *microglia* y *macroglia*.

La microglia está constituida por fagocitos que se movilizan después de la lesión, la infección o la enfermedad. Surgen de los macrófagos del exterior del sistema nervioso y fisiológica y embriológicamente carecen de parentesco con los restantes tipos celulares del sistema nervioso. No se sabe mucho de la actividad de las células de la microglia en reposo, pero se activan y son reclutadas durante la infección, los traumatismos y las crisis epilépticas. La célula activada tiene un apéndice que es más robusto y ramificado que el de las células inactivas, y expresa una gama de antígenos, lo que sugiere que puede actuar como la principal célula presentadora de antígenos en el sistema nervioso central. Se piensa que la microglia se activa en cierto número de enfermedades, como la esclerosis múltiple y la demencia relacionada con el SIDA, así como en diversas enfermedades crónicas neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer.

En el sistema nervioso de los vertebrados predominan tres tipos de células de macroglia: oligodendrocitos, células de Schwann y astrocitos.

Los *oligodendrocitos* y las *células de Schwann* son células pequeñas provistas de un número relativamente escaso de apéndices. Ambos tipos desempeñan la importante tarea de aislar los axones, formando una vaina de mielina tras enrollar alrededor del axón una apretada espiral con sus prolongaciones membranosas. Cada oligodendrocito, una célula que se encuentra en el sistema nervioso central, envuelve un promedio de 15 espacios internodales axónicos (Fig. 2-1A). Por el contrario, las células de Schwann, que se encuentran en el sistema nervioso periférico, sólo pueden envolver un único espacio internodal de un solo axón por célula (Fig. 2-1B). Los tipos de mielina producidos por los oligodendrocitos y las células de Schwann difieren hasta cierto punto en su composición química.

Los *astrocitos*, las células gliales más numerosas, deben su nombre a sus cuerpos celulares irregulares, más o menos en forma de estrella (Fig. 2-1C). Tienden a tener apéndices bastantes largos, algunos de los cuales terminan en pies terminales. Algunos pies terminales situados en la superficie de las neuronas del encéfalo y la médula espinal pueden desempeñar un papel importante a la hora de aportar nutrientes a estas células. Otros astrocitos sitúan sus pies terminales sobre los vasos sanguíneos del encéfalo y hacen que las células endoteliales (de revestimiento) del vaso formen las zónulas ocluyentes, creando así la barrera hematoencefálica protectora (Fig. 2-1C).

Los astrocitos también ayudan a mantener la concentración correcta de iones de potasio en el espacio extracelular entre las neuronas. Como veremos más adelante y en el Capítulo 7, cuando una neurona se descarga, se produce un flujo de iones de potasio al exterior de la célula. La descarga repetida puede provocar un exceso de

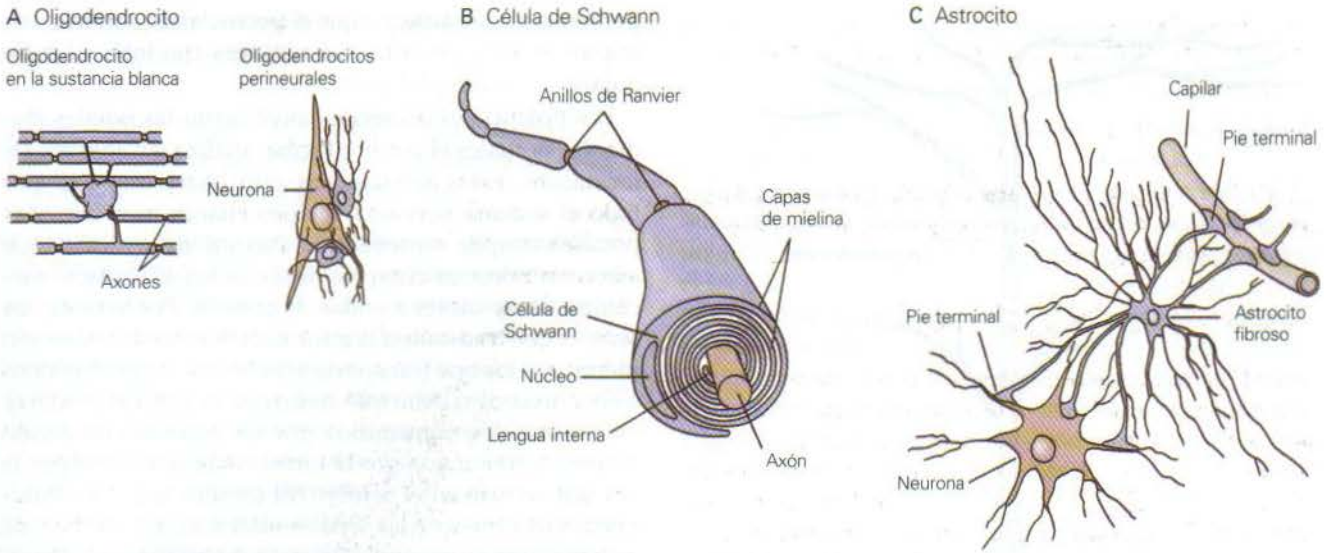


Figura 2-1. Los principales tipos de células gliales en el sistema nervioso central son los astrocitos y los oligodendrocitos y, en el sistema nervioso periférico, las células de Schwann.

A. Los oligodendrocitos son células pequeñas con prolongaciones relativamente escasas. En la sustancia blanca (izquierda) proporcionan la mielina, y en la sustancia gris (derecha) los oligodendrocitos perineurales rodean y sostienen los cuerpos celulares de las neuronas. Un único oligodendrocito pueden envolver sus prolongaciones membranosas en torno a muchos axones, aislándolos con una vaina de mielina.

B. Las células de Schwann proporcionan las vainas de mielina que aíslan los axones en el sistema nervioso periférico. Cada una de las distintas células de Schwann, situadas a lo largo de la longitud de un único axón, forma un segmento de vaina de mielina de aproximadamente 1 mm de longitud. La vaina adopta su forma cuando la lengua interna de la célula de Schwann da varias vueltas en torno al axón, envolviéndolo en capas concéntricas de membrana. Los intervalos entre segmentos de mielina se conocen como nódulos o anillos de Ranvier. En las células vivas las capas de mielina son más compactas de lo que se muestra aquí. (Adaptado de Alberts y cols., 1994.)

C. Los astrocitos, las células gliales más numerosas del sistema nervioso central, se caracterizan por su forma con aspecto de estrella y el ancho pie terminal de sus prolongaciones. Debido a que estos pies terminales ponen en contacto al astrocito tanto con los capilares como con las neuronas, se piensa que los astrocitos tienen una función nutritiva. Los astrocitos desempeñan también una función importante en la formación de la barrera hematoencefálica.

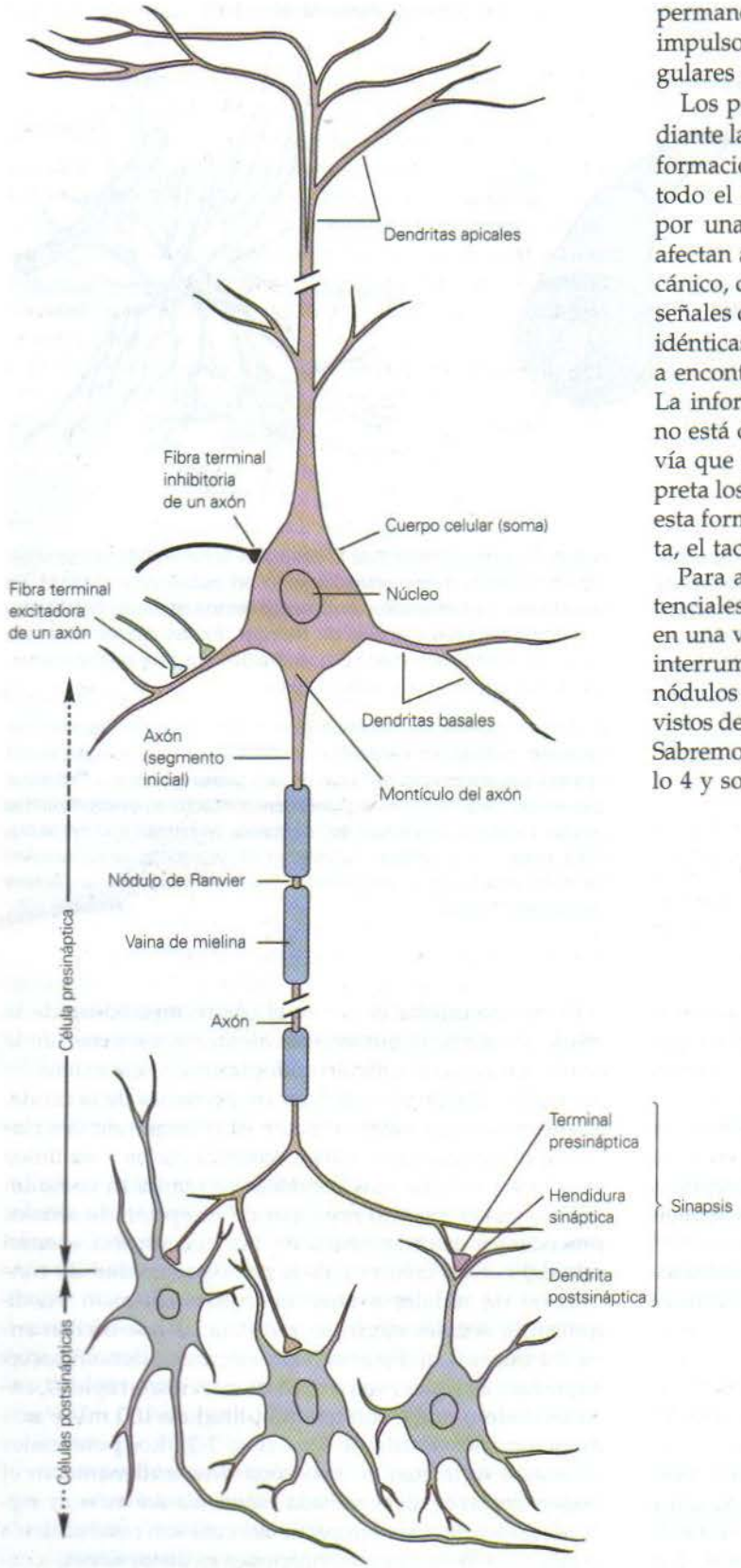
potasio extracelular que podría interferir en la transmisión de señales entre las células próximas. Debido a que los astrocitos son muy permeables al potasio, pueden captar el exceso de éste y así proteger a las neuronas vecinas. Además, los astrocitos captan neurotransmisores de las zonas sinápticas después de su liberación, y de este modo ayudan a regular las actividades sinápticas eliminando transmisores. Pero la función de los astrocitos es en gran medida de sostén.

No existen pruebas de que la glía participe *directamente* en la transmisión eléctrica. La transmisión de señales es la función de las neuronas.

Las neuronas constituyen la principal unidad de señalización del sistema nervioso

Una neurona típica tiene cuatro regiones definidas morfológicamente: el cuerpo celular, las dendritas, el axón y las terminales presinápticas (Fig. 2-2). Como veremos más adelante, cada una de estas regiones desempeña una función diferenciada en la generación de señales y la comunicación de las mismas entre las neuronas.

El cuerpo celular (*soma*) es el centro metabólico de la célula. Contiene el núcleo, que almacena los genes de la célula, así como el retículo endoplásmico, una extensión del núcleo donde se sintetizan las proteínas de la célula. El cuerpo celular habitualmente es el origen de dos clases de prolongaciones: varias *dendritas* cortas y un único *axón* largo, tubular. Las dendritas se ramifican como un árbol y son el aparato principal de recepción de señales procedentes de otras neuronas. Por el contrario, el axón sale del cuerpo celular y es la principal unidad de conducción de señales a otras neuronas. Un axón puede transmitir señales eléctricas a distancias que oscilan entre 0.1 mm y 3 m. Estas señales eléctricas, denominadas *potenciales de acción*, son impulsos nerviosos rápidos, fugaces, todo o nada, con una amplitud de 100 mV y una duración aproximada de 1 ms (Fig. 2-3). Los potenciales de acción se inician en una zona desencadenante en el origen del axón denominada *montículo del axón* (o *segmento inicial* del axón), a partir del cual son conducidos a lo largo del axón, sin interrupciones ni distorsiones, a velocidades que oscilan entre 1 y 100 m por segundo. La amplitud de un potencial de acción que recorre el axón



permanece constante porque el potencial de acción es un impulso todo o nada que se regenera con intervalos regulares a lo largo del axón.

Los potenciales de acción constituyen las señales mediante las cuales el cerebro recibe, analiza y transmite información. Estas señales son muy estereotipadas por todo el sistema nervioso, incluso cuando son iniciadas por una amplia variedad de sucesos del entorno que afectan a nuestros cuerpos, desde la luz al contacto mecánico, desde olores a ondas de presión. Por lo tanto, las señales que transmiten la información sobre la visión son idénticas a las que transportan los olores. Aquí volvemos a encontrar otro principio básico de la función cerebral. La información transmitida por un potencial de acción no está determinada por la forma de la señal sino por la vía que recorre en el cerebro. El cerebro analiza e interpreta los *patrones* de las señales eléctricas que recibe y de esta forma crea nuestras sensaciones habituales de la vista, el tacto, el gusto, el olfato y el sonido.

Para aumentar la velocidad de conducción de los potenciales de acción, los axones grandes están envueltos en una vaina grasienta de mielina aislante. La vaina está interrumpida con intervalos regulares por los anillos o nódulos de Ranvier. Es en estos lugares del axón desprovistos de aislante donde se regenera el potencial de acción. Sabremos más respecto a la mielinización en el Capítulo 4 y sobre los potenciales de acción en el Capítulo 9.

Figura 2-2. Estructura de una neurona. La mayoría de las neuronas de los sistemas nerviosos de los vertebrados comparten varias características fundamentales. El cuerpo celular contiene el núcleo, el almacén de la información genética, y da origen a dos tipos de prolongaciones, axones y dendritas. Los axones, elementos transmisores de las neuronas, pueden variar mucho de longitud; algunos pueden extenderse más de 3 m en el cuerpo. La mayoría de los axones del sistema nervioso central son muy finos (entre 0.2 y 20 μm de diámetro) comparados con el diámetro del cuerpo celular (50 μm o más). Muchos axones están aislados por una vaina de mielina grasa, interrumpida con intervalos regulares por los nódulos (anillos) de Ranvier. El potencial de acción, la señal de conducción de la célula, se inicia en el montículo del axón, el segmento inicial del axón o, en algunos casos, algo más abajo, a lo largo del mismo, en el primer nódulo de Ranvier. Las ramas del axón de una neurona (la neurona presináptica) transmiten señales a otra neurona (la célula postsináptica) en un lugar denominado sinapsis. Las ramas de un único axón pueden formar sinapsis hasta con 1000 neuronas. Si bien el axón es el elemento de salida de la neurona, las dendritas (apicales y basales) son los elementos de entrada. Junto con el cuerpo celular reciben contactos sinápticos de otras neuronas.

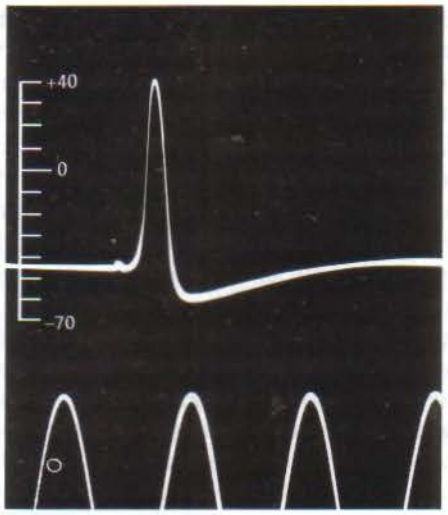


Figura 2-3. Este trazado histórico es el primer registro intracelular publicado de un potencial de acción. Fue obtenido en 1939 por Hodgkin y Huxley del axón del calamar gigante, empleando electrodos capilares de cristal llenos de agua de mar. El marcador de tiempo son 500 Hz. La escala vertical indica el potencial del electrodo interno en milivoltios, tomando como potencial cero el agua de mar del exterior. (Tomado de Hodgkin y Huxley 1939.)

Cerca de su terminación, el axón tubular se divide en finas ramas que forman los lugares de comunicación con otras neuronas. El punto en que se comunican dos neuronas se conoce como *sinapsis*. La neurona que transmite una señal se denomina *célula presináptica*. La que recibe la señal, *célula postsináptica*. La neurona presináptica transmite señales de las ramas engrosadas de su axón, conocidas como *terminales presinápticas*. Sin embargo, una célula presináptica no tiene contacto real o anatómico con la neurona postsináptica, porque ambas células están separadas por un espacio, la *hendidura sináptica*. La mayoría de las terminales presinápticas terminan en las dendritas postsinápticas, pero las terminales pueden acabar sobre el cuerpo celular o, menos a menudo, al principio o al final del axón de la célula receptora (Fig. 2-2).

Como vimos en el Capítulo 1, Ramón y Cajal proporcionó muchas de las pruebas iniciales del concepto, hoy básico, de que las neuronas constituyen la unidad de señalización del sistema nervioso y de que cada neurona es una célula diferenciada con prolongaciones características que salen de su cuerpo celular (la teoría neuronal). Retrospectivamente, resulta difícil apreciar lo duro que resultó persuadir a los científicos de esta idea elemental. A diferencia de otros tejidos, cuyas células tienen formas simples y caben en un único campo del microscopio óptico, las neuronas tienen formas complejas; los patrones complejos de las dendritas y el trayecto aparentemente inacabable de algunos axones fueron los motivos de que resultase extremadamente difícil establecer en un principio una relación entre estos elementos. Incluso después de que los anatomistas Jacob Schleiden y Theodor Schwann presentaran la teoría celular a principios de la década de 1830-1840, cuando la idea de que las células son las unidades estructurales de toda la materia viva se convirtió en un dogma central de la biología, la mayoría de los anatomistas no aceptaba que la teoría celular tuviera vigencia en el cerebro, al que consideraban una red continua como una telaraña.

La estructura coherente de la neurona no se aclaró hasta finales del siglo XIX, cuando Ramón y Cajal comenzó a emplear el método de tinción argéntica introducido por Golgi. Este método, que se sigue utilizando en la actualidad, tiene dos ventajas. Primero, de una forma aleatoria que todavía no se comprende, la solución de plata tiñe sólo aproximadamente el 1 % de las células en cualquier región del encéfalo, lo que hace posible estudiar una única neurona separada de sus vecinas. Segundo, las neuronas que captan la tinción se muestran en su totalidad, incluidos el cuerpo celular, el axón y la totalidad de sus dendritas. La tinción muestra (con raras excepciones que consideraremos más adelante) que no existe continuidad citoplásmica entre las neuronas, excepto en la sinapsis entre dos células. Por lo tanto, las neuronas no forman un sincitio; cada neurona está claramente segregada de todas las restantes.

Ramón y Cajal aplicó el método de Golgi a los sistemas nerviosos embrionarios de muchos animales y también al encéfalo humano. Examinando la estructura de las neuronas en casi todas las regiones del sistema nervioso y localizando los contactos que establecían entre sí, Ramón y Cajal fue capaz de describir las diferencias entre las distintas clases de neuronas y dibujar un mapa de las conexiones precisas entre un buen número de ellas. De esta forma, además de la teoría neuronal, Ramón y Cajal comprendió otros dos principios de la organización nerviosa que se revelarían especialmente valiosos en el estudio de la comunicación en el sistema nervioso.

El primero de estos principios se ha conocido como *principio de la polarización dinámica*. Afirma que en una neurona las señales eléctricas sólo viajan en una dirección: desde los lugares receptores de la neurona (habitualmente las dendritas y el cuerpo celular) a la región desencadenante en el axón. A partir de ahí, el potencial de acción se propaga unidireccionalmente a lo largo de toda la longitud del axón hasta las terminales presinápticas de la célula. Aunque la forma y la función de las neuronas varían, el funcionamiento de la mayoría de ellas sigue esta regla de flujo de la información. Más adelante en este capítulo describiremos el fundamento fisiológico de este principio.

El segundo principio, el *principio de la especificidad de conexión*, afirma que las neuronas no se conectan indiscriminadamente entre sí para formar redes al azar, sino que cada célula establece conexiones específicas, en puntos de contacto concretos, con determinadas células diana postsinápticas, pero no con otras. Tomados en conjunto, los princi-

pios de la polarización dinámica y la especificidad de conexión forman el fundamento celular del moderno enfoque conexionista del cerebro tratado en el Capítulo 1.

Ramón y Cajal figura también entre los primeros en darse cuenta de que la característica que más diferencia una neurona de otra es la *forma*, específicamente, el número y la forma de las prolongaciones que salen de su cuerpo celular. Basándose en la forma, las neuronas se dividen en tres grandes grupos, unipolares, bipolares y multipolares.

Las *neuronas unipolares* son las más simples debido a que sólo poseen una única prolongación primaria que suele ser el origen de muchas ramas. Una rama actúa como axón; otras ramas actúan como estructuras dendríticas receptoras (Fig. 2-4A). Estas células predominan en los sistemas nerviosos de los invertebrados; en los vertebrados sólo se encuentran en el sistema nervioso autónomo.

Las *neuronas bipolares* tienen un soma de forma ovalada que da origen a dos prolongaciones: una dendrita que transmite información desde la periferia hacia el cuerpo, y un axón que lleva la información hacia el sistema nervioso central (Fig. 2-4B). Muchas células sensoriales son bipolares, por ejemplo las de la retina ocular y el epitelio olfatorio de la nariz. Los mecanorreceptores que transmiten el contacto, la presión y el dolor hacia la médula espinal son variantes de células bipolares que se denominan células *pseudounipolares*. Estas células se desarrollan inicialmente como células bipolares; más tarde las dos pro-

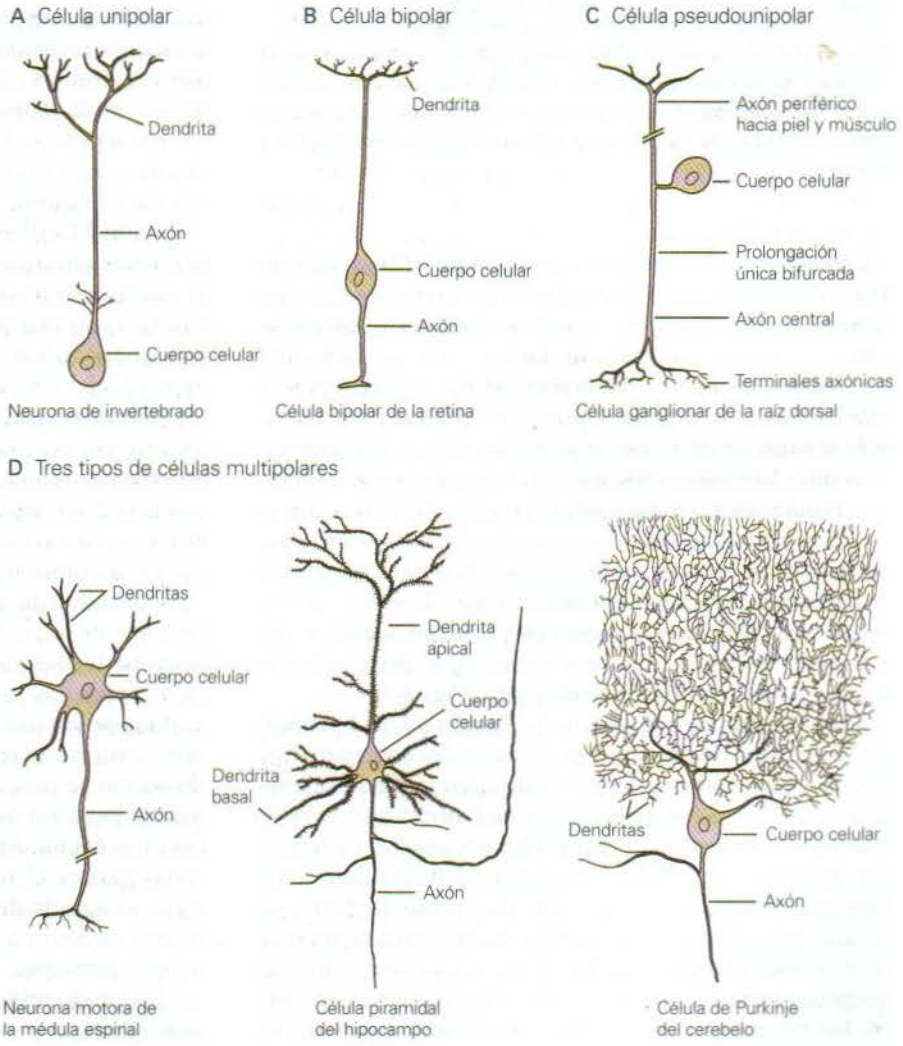


Figura 2-4. Las neuronas pueden clasificarse en unipolares, bipolares o multipolares de acuerdo con el número de prolongaciones que se originan del cuerpo celular.

A. Las células unipolares tienen una sola prolongación, con diferentes segmentos que sirven como superficies receptoras o terminales de liberación. Las células unipolares son características del sistema nervioso de los invertebrados.

B. Las células bipolares tienen dos prolongaciones funcionalmente especializadas: la dendrita lleva información hacia la célula y el axón transmite información a otras células.

C. Ciertas neuronas que llevan información sensitiva, como la información sobre el tacto o estiramiento, hacia la médula espinal, pertenecen a una subclase de células bipolares que se designan como pseudounipolares. Cuando se desarrollan estas células, las dos prolongaciones de la célula bipolar embrionaria se fusionan y surgen del cuerpo celular como una única prolongación. Ésta se divide después en dos prolongaciones, y *ambas* funcionan como axones, uno dirigido hacia la piel o el músculo periféricos, y el otro hacia la médula espinal central.

D. Las células multipolares tienen un axón y muchas dendritas. Son el tipo más frecuente de neuronas en el sistema nervioso de los mamíferos. Tres ejemplos ilustran la amplia variedad de estas células. Las neuronas motoras espinales (izquierda) inervan las fibras musculares esqueléticas. Las células piramidales (centro) tienen un cuerpo celular más o menos triangular; las dendritas surgen tanto de la punta (dendrita apical) como de la base (dendrita basal). Las células piramidales se encuentran en el hipocampo y por toda la corteza cerebral. Las células de Purkinje del cerebelo (derecha) se caracterizan por su rico y extenso árbol de dendritas en un plano. Esta estructura permite una aferencia sináptica enorme. (Adaptado de Ramón y Cajal, 1933.)

longaciones se fusionan para formar un axón que surge del cuerpo celular. El axón se desdobla después en dos; una rama se dirige hacia la periferia (a los receptores sensitivos de la piel, las articulaciones y los músculos) y la otra hacia la médula espinal (Fig. 2-4C).

Las *neuronas multipolares* predominan en el sistema nervioso de los vertebrados. Poseen un único axón, y es típico que muchas dendritas surjan de diversos puntos del cuerpo celular (Fig. 2-4D). Las neuronas multipolares varían mucho de forma, en especial respecto a la longitud de sus axones y al número, longitud y complejidad de su ramificación dendrítica. Habitualmente, el número y la extensión de sus dendritas guarda correlación con el número de contactos sinápticos que otras neuronas establecen con ellas. Una neurona motora espinal con un número relativamente discreto de dendritas recibe unos 10 000 contactos, 2000 sobre su cuerpo celular y 8000 sobre sus dendritas. El árbol dendrítico de una célula de Purkinje del cerebelo es mucho mayor y más tupido, y ya puede serlo, ¡porque recibe aproximadamente 150 000 contactos!

Las neuronas a menudo se clasifican en tres grupos funcionales principales: sensitivas, motoras e interneuronas o neuronas intercalares. Las neuronas *sensitivas* transmiten información desde la periferia del cuerpo al sistema nervioso con fines de percepción y de coordinación motora[1]. Las *neuronas motoras* transmiten órdenes del encéfalo o la médula espinal a los músculos y las glándulas. Las *interneuronas* constituyen, con diferencia, el grupo más numeroso, y son todas aquellas neuronas que no son específicamente sensitivas ni motoras. Las interneuronas se subdividen en dos clases. Las *interneuronas de transmisión* o *proyección* poseen largos axones y transmiten señales a distancias considerables, desde una región del encéfalo a otra. Las *interneuronas locales* poseen axones cortos y elaboran la información en el seno de circuitos locales.

Las neuronas forman redes específicas de señalización que median conductas específicas

Todas las funciones conductuales del cerebro —el procesamiento de la información sensitiva, la programación de las respuestas motoras y emocionales, la actividad vital de almacenar información (memoria)— son desempeñadas por conjuntos específicos de neuronas conectadas entre sí. Aquí examinaremos en términos generales cómo se genera una conducta examinando un reflejo miotático simple, el reflejo rotuliano. Veremos cómo un desequilibrio transitorio del cuerpo, que estira los músculos extensores de la pierna, produce información sensitiva que es transmitida a las neuronas motoras, que a su vez transmiten órdenes de contraerse a los músculos extensores, de forma que se restablece el equilibrio.

Los componentes anatómicos del reflejo rotuliano se muestran en la Figura 2-5. El tendón del cuadríceps femoral, un músculo extensor que mueve la pierna, está unido a la tibia por el tendón rotuliano. Un golpe en este tendón, inmediatamente por debajo de la rótula, estira el cuadríceps femoral. Esto inicia una contracción refleja del músculo cuadríceps para producir el conocido reflejo rotuliano, una extensión de la pierna coordinada suavemente con la relajación del bíceps crural, los músculos flexores antagonistas. Aumentando la tensión de un grupo concreto de músculos, el reflejo rotuliano cambia bruscamente la posición de la pierna, proyectándola hacia delante. (La regulación del movimiento por el sistema nervioso se trata en la Sección VI.)

Los reflejos miotáticos, como el rotuliano, son un tipo especial de reflejos denominados *reflejos espinales*, conductas mediadas por circuitos nerviosos confinados en su totalidad en la médula espinal. Como veremos más adelante en este libro, estos circuitos espinales liberan a los sistemas motores fundamentales del encéfalo de tener que encargarse del microcontrol de las acciones conductuales elementales. Los reflejos miotáticos son mediados en buena parte por *circuitos monosinápticos*, en los cuales las neuronas sensitivas y las neuronas motoras que ejecutan la acción están directamente conectadas entre sí, sin la interposición de interneuronas. La mayoría de los restantes reflejos, que comprenden una buena parte de los reflejos espinales, emplean circuitos polisinápticos que abarcan uno o más conjuntos de interneuronas. Los circuitos polisinápticos son más susceptibles de ser modificados por los centros de procesamiento superiores del encéfalo.

Los cuerpos celulares de las neuronas sensitivas mecanorreceptoras están agrupados cerca de la médula espinal en un *ganglio de la raíz dorsal* (Fig. 2-5). Se trata de células pseudounipolares; una rama del axón de la célula se dirige al músculo cuadríceps en la periferia, mientras que la otra se dirige centrípeta al interior de la médula espinal. La rama que inerva el cuadríceps entra en contacto con los receptores sensibles al estiramiento denominados *husos musculares* y se excita cuando el músculo es estirado. La rama de la médula espinal forma conexiones excitadoras con las neuronas motoras que inervan el cuadríceps y controlan su contracción. Además, esta rama entra en contacto con interneuronas locales que inhiben las neuronas motoras que controlan los músculos flexo-

[1] Algunas neuronas sensitivas primarias a menudo reciben el nombre de neuronas aferentes, y en este libro emplearemos los dos términos indistintamente. El término *aferente* (transportado *hacia* el sistema nervioso) es válido para toda la información que llega al sistema nervioso central desde la periferia, independientemente de si esta información provoca sensación. El término *sensitivo* debería, en sentido estricto, aplicarse sólo a estímulos aferentes que conducen a una percepción. (El adjetivo «sensory» inglés se traduce por sensorial en lo relativo a los órganos de los sentidos, para diferenciarlo de «sensitivo» que expresa lo relativo a sensibilidad general. Navarro. Diccionario crítico de dudas inglés-español de Medicina. McGraw-Hill Interamericana. Madrid. 2000. *N. del T.*)

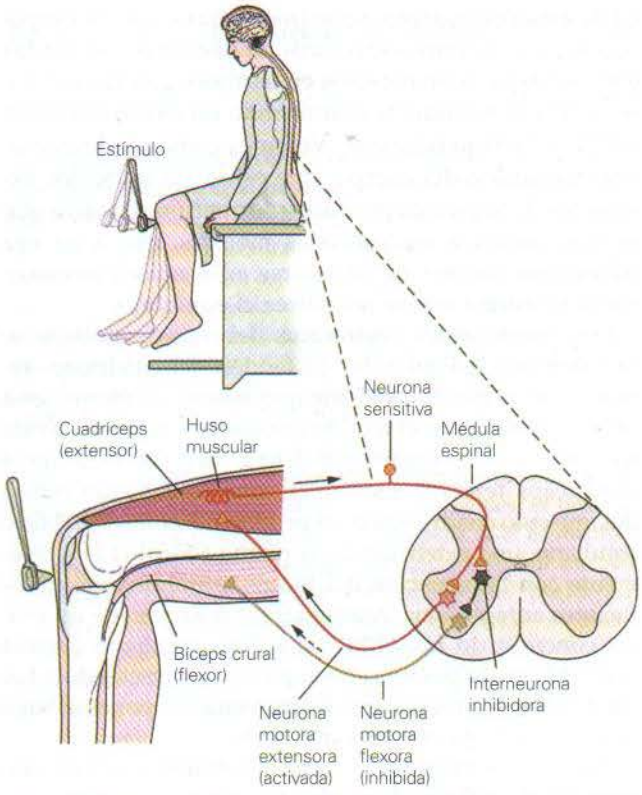


Figura 2-5. El reflejo rotuliano es un ejemplo de sistema reflejo monosináptico, una conducta simple controlada por conexiones directas entre neuronas sensitivas y motoras. Al golpear el tendón rotuliano con un martillo de reflejos se tira del tendón del cuadríceps, un músculo extensor que extiende la pierna. Cuando el músculo es estirado en respuesta a la tracción del tendón, se transmite información de este cambio del músculo a través de las neuronas aferentes (sensitivas) al sistema nervioso central. En la médula espinal las neuronas sensitivas actúan directamente sobre las neuronas motoras extensoras que contraen el cuadríceps, el músculo que había sido sometido a tracción. Además las neuronas sensitivas actúan indirectamente, a través de interneuronas, inhibiendo las neuronas flexoras que en caso contrario provocarían la contracción del músculo antagonista, el bíceps crural. Estas acciones se combinan para generar la conducta refleja. En este dibujo esquemático cada neurona motora extensora y flexora representa una población de muchas células.

res *antagonistas*. Estas interneuronas no participan en el propio reflejo miotático, pero al controlar la acción motora, aumentan la estabilidad de la respuesta refleja. Por lo tanto, las señales eléctricas que producen el reflejo miotático transmiten cuatro tipos de información:

1. Se transmite información sensitiva al sistema nervioso central (la médula espinal) desde la superficie del cuerpo.
2. Se despachan órdenes motoras desde el sistema nervioso central a los músculos encargados del reflejo rotuliano.
3. Se emiten órdenes complementarias, inhibidoras, a las motoneuronas que inervan los músculos antagonistas, permitiendo así la coordinación de la acción muscular.
4. Se transmite información sobre la actividad neuronal local relacionada con el reflejo rotuliano a los centros superiores del sistema nervioso central, permitiendo que el cerebro coordine las órdenes conductuales.

La distensión de un solo músculo, el cuadríceps, activa varios cientos de neuronas sensitivas, cada una de las cuales está en contacto directo con 100 a 150 neuronas motoras (Fig. 2-6A). Este tipo de conexión, en el que una neurona activa muchas células efectoras, se denomina *divergencia neuronal*; es especialmente frecuente en las etapas de entrada de información del sistema nervioso. Distribuyendo su señal a muchas células efectoras, una única neurona puede ejercer una influencia amplia y diversa. Por ejemplo, las neuronas sensitivas que participan en un reflejo miotático también entran en contacto con interneuronas de proyección que transmiten información sobre la actividad nerviosa local a regiones superiores del encéfalo que participan en la coordinación de los movimientos. Por el contrario, dado que habitualmente existen de 5 a 10 veces más neuronas sensitivas que motoras, es frecuente que una única célula motora reciba aferencias de muchas neuronas sensitivas. (Fig. 2-6B). Este patrón de conexión, llamado *convergencia*, es típico en las etapas de salida del sistema nervioso. Recibiendo señales de numerosas neuronas, la neurona motora diana es capaz de integrar información diversa de numerosas procedencias.

Un reflejo miotático como el reflejo rotuliano es una conducta simple producida por dos clases de neuronas que se conectan a través de sinapsis excitadoras. Pero no todas las señales importantes del cerebro son excitadoras. De hecho, la mitad de todas las neuronas producen señales de inhibición. Las neuronas inhibitorias liberan un transmisor que reduce la probabilidad de activación. Como hemos visto, incluso en el reflejo rotuliano, las neuronas sensitivas hacen tanto conexiones excitadoras como conexiones a través de interneuronas inhibitorias. Las conexiones excitadoras con los músculos extensores de la pierna determinan que estos músculos se contraigan, mientras que las conexiones de ciertas interneuronas inhibitorias impiden que entren en acción los músculos flexores antagonistas. Esta característica del circuito constituye un ejemplo de *inhibición por alimentación anterógrada* (Fig. 2-7A). La inhibición por alimentación anterógrada en el reflejo rotuliano es *recíproca*, y asegura que las vías flexora y extensora siempre se inhiban mutuamente, de forma que sólo se recluten los músculos apropiados para el movimiento, y no los que se oponen a él.

Las neuronas también pueden tener conexiones que proporcionen *inhibición por retroacción*. Por ejemplo, una

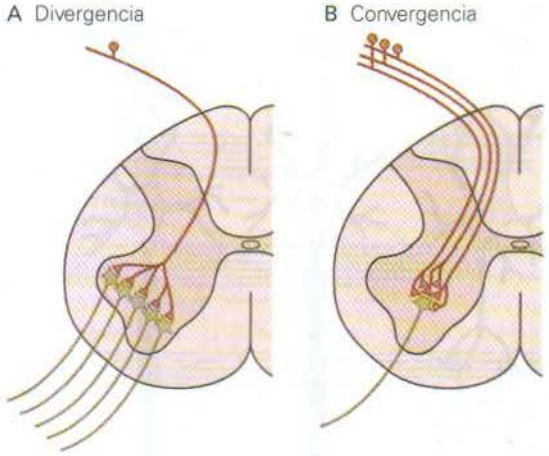


Figura 2-6. Las conexiones neuronales divergentes y convergentes constituyen una característica esencial de la organización del sistema nervioso.

A. En los sistemas sensitivos las neuronas sensitivas en la fase de entrada habitualmente se ramifican para formar múltiples conexiones divergentes con neuronas que representan la segunda fase del procesamiento. Las conexiones posteriores divergen todavía más.

B. Por el contrario, las neuronas motoras son el objetivo de conexiones progresivamente convergentes. Con la convergencia, la célula efectora recibe la suma de información de muchas células presinápticas.

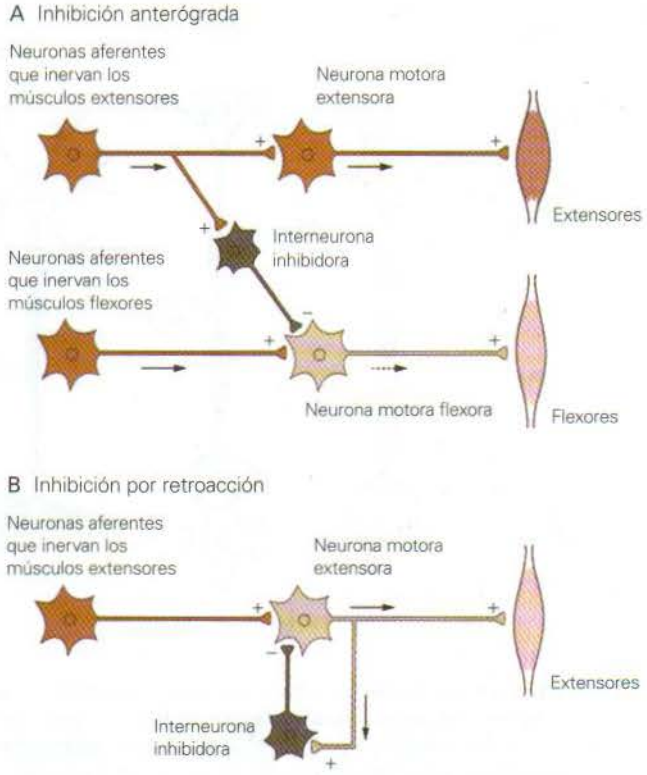


Figura 2-7. Las interneuronas inhibidoras pueden producir inhibición anterógrada o por retroacción.

A. La inhibición anterógrada es frecuente en los sistemas reflejos monosinápticos, como el reflejo rotuliano (véase Fig. 2-5). Las neuronas aferentes de los músculos extensores no sólo excitan las neuronas motoras exteriores sino también las neuronas inhibidoras que impiden la activación de las neuronas motoras de los músculos flexores antagonistas. La inhibición anterógrada facilita el efecto de la vía activa suprimiendo la actividad de otras vías antagónicas.

B. La inhibición por retroacción negativa es un mecanismo autorregulador. El efecto es amortiguar la actividad en la vía estimulada e impedir que exceda de cierto máximo crítico. Aquí las neuronas motoras extensoras actúan sobre interneuronas inhibidoras, con retroacción sobre las propias neuronas extensoras, y de este modo reducen la probabilidad de activación de estas células.

neurona activa puede tener conexiones excitadoras tanto con una célula efectora como con una interneurona inhibidora que tiene su propia conexión por retroacción con la neurona activa. De esta forma, las señales de la neurona activa excitan la neurona diana y la interneurona inhibidora, lo que a su vez es capaz de limitar la capacidad de la neurona activa de excitar su objetivo (Figura 2-7B). Encontraremos numerosos ejemplos de inhibición por alimentación anterógrada y por retroacción cuando examinemos conductas más complejas en futuros capítulos.

La señalización se organiza de la misma forma en todas las neuronas

Para generar una conducta, como por ejemplo, un reflejo miotático, cada neurona sensitiva y motora participante produce secuencialmente cuatro señales diferentes en lugares distintos de la célula: una señal de entrada, una señal desencadenante, una señal de conducción y una señal de salida. Independientemente del tamaño y la forma de la célula, de la bioquímica de los transmisores o la función conductual, casi todas las neuronas se pueden describir según un modelo de neurona que posee cuatro componentes funcionales, o regiones, que generan los cuatro tipos de señales (Fig. 2-8): un componente de entrada local (receptivo), un componente desencadenante (de suma o integrador), un componente de conducción de larga distancia (señalización) y un componente de salida secretor. Este modelo de neurona es la representación fisiológica del principio de polarización dinámica de Ramón y Cajal.

Los diferentes tipos de señales empleados por una neurona están determinados en parte por las propiedades eléctricas de la membrana celular. En reposo, todas las células, incluidas las neuronas, mantienen una diferencia de potencial eléctrico a ambos lados de la membrana plasmática (externa). Ésta se conoce como *potencial de reposo de la membrana*. En una neurona típica en reposo, la diferencia de potencial eléctrico es de unos 65 mV. Debido a que la carga neta en el exterior de la membrana se

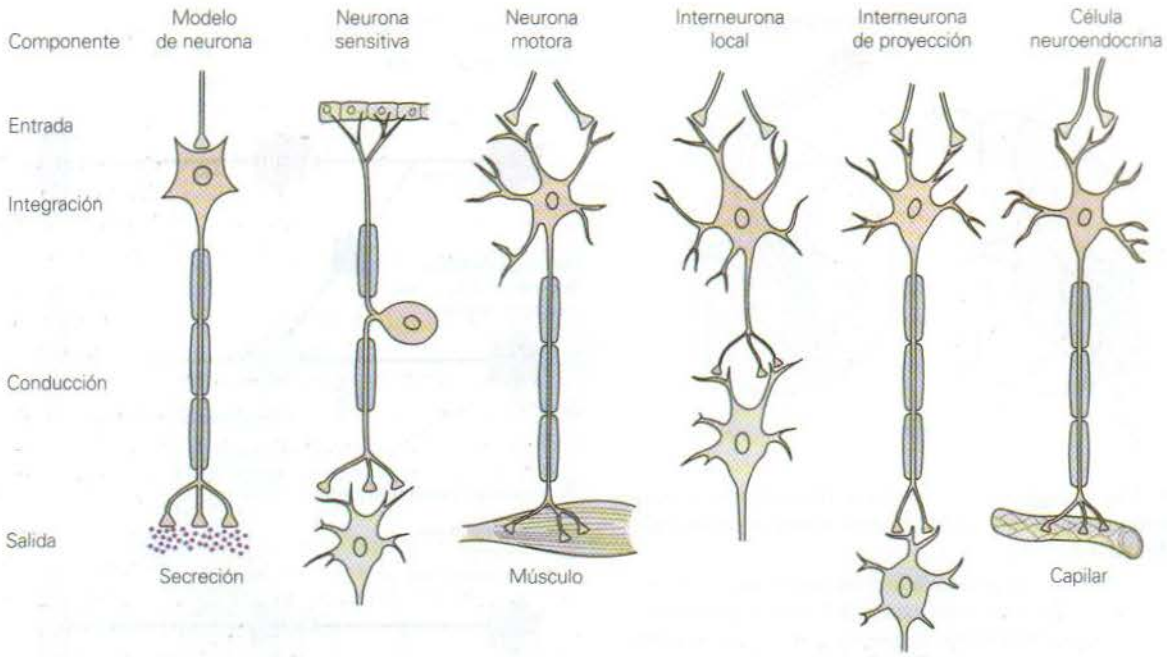


Figura 2-8. La mayoría de las neuronas, con independencia del tipo, tienen en común cuatro regiones funcionales: un componente de entrada, un componente desencadenante o de integración, un componente de conducción y un componente de salida. Por tanto, la organización funcional de la mayoría de las neuronas se puede representar esquemáticamente por una neurona modelo. Cada componente produce una señal característica: las señales de entrada, integración y conducción son eléctricas, mientras que la señal de salida consiste en la liberación de un transmisor químico a la hendidura sináptica. No todas las neuronas comparten todas estas características; por ejemplo, las interneuronas locales a menudo carecen de componente de conducción.

define arbitrariamente como cero, decimos que el potencial de reposo de la membrana es de –65 mV. (En diferentes neuronas puede oscilar entre –40 y –80 mV; en las células musculares es aún mayor, de unos –90 mV.) Como veremos en el Capítulo 7, la diferencia de potencial eléctrico cuando la célula está en reposo es el resultado de dos factores: 1) la distribución desigual a ambos lados de la membrana de los iones dotados de carga eléctrica, en concreto de los iones de Na^+ y K^+ de carga positiva, y los aminóacidos y proteínas de carga negativa, y 2) la permeabilidad selectiva de la membrana a uno de estos iones, el K^+.

La distribución desigual de iones de carga positiva a ambos lados de la membrana celular se mantiene por una proteína de membrana que bombea Na^+ al exterior de la célula y K^+ a su interior. Esta *bomba de Na^+-K^+*, de la que tendremos más información en el Capítulo 7, mantiene una concentración baja de ion Na^+ en el interior de la célula (unas 10 veces menor que en el exterior) y una gran concentración de K^+ (unas 20 veces mayor que en el exterior).

Al mismo tiempo, la membrana celular es selectivamente permeable al K^+ porque la membrana, por lo demás impermeable, contiene *canales iónicos*, estructuras análogas a poros que abarcan el espesor de la membrana y que son muy permeables al K^+ y considerablemente menos permeables al Na^+. Cuando la célula está en reposo, estos canales están abiertos y los iones de K^+ tienden a escapar al exterior. A medida que los iones de K^+ se filtran al exterior, dejan detrás una nube de carga negativa sin neutralizar en la superficie interna de la membrana, de forma que la carga neta del interior de la membrana es más negativa que la del exterior (Fig. 2-9).

Las células excitables, como las células musculares y nerviosas, difieren de otras células en que su potencial de membrana se puede modificar de manera considerable y rápida; esta variación puede servir como mecanismo de señalización. La reducción del potencial de membrana, por ejemplo, unos 10 mV (de –65 mV a –55mV), hace que la membrana sea mucho más permeable al Na^+ que al K^+. Este flujo de iones de Na^+ de carga positiva hacia el interior tiende a neutralizar la carga negativa del interior de la célula y tiene como consecuencia una reducción aún mayor del potencial de membrana, el potencial de acción. El potencial de acción se conduce a lo largo del axón de la célula a las terminales axónicas que terminan sobre otras células (neuronas o músculo), donde el potencial de acción inicia la comunicación con las otras células. Como se ha señalado anteriormente, el potencial de acción es un impulso todo o nada que se propaga activamente a lo largo del axón, de forma que su amplitud no ha disminuido en el momento en que alcanza la terminal axónica. Por lo general, un potencial de

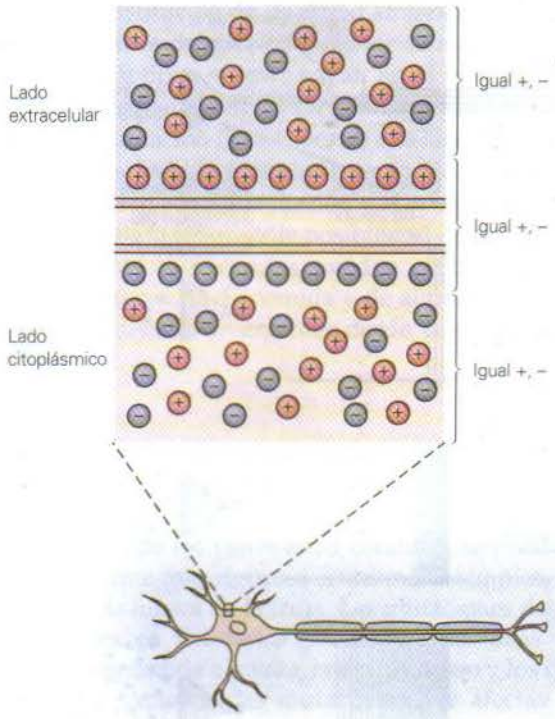


Figura 2-9. El potencial de membrana de una célula es el resultado de la diferencia en la carga eléctrica neta entre ambos lados de la membrana. Cuando una neurona está en reposo, existe un exceso de carga positiva fuera de la célula y un exceso de carga negativa en su interior.

acción dura aproximadamente un milisegundo, transcurrido el cual la membrana vuelve a su estado de reposo, con su separación normal de cargas y la mayor permeabilidad al K^+ que al Na^+. En los Capítulos 6 a 9 aprenderemos más sobre los mecanismos que subyacen al potencial de reposo y de acción.

Además de la señal de largo alcance del potencial de acción, las neuronas producen también señales locales, como potenciales receptores y potenciales sinápticos, que no se propagan de forma activa y que por lo tanto disminuyen normalmente en unos cuantos milímetros. Tanto las señales de largo alcance como las señales locales son consecuencia de variaciones en el potencial de membrana, ya sea una disminución o un incremento del potencial de reposo. El potencial de membrana de reposo es por lo tanto la línea de fondo respecto a la que se expresan todas las señales. Una disminución del potencial de membrana (p. ej., de –65 mV a –55 mV) se denomina *despolarización*. Debido a que la despolarización aumenta la capacidad de la célula de generar un potencial de acción, es *excitadora*. Por el contrario, el aumento del potencial de membrana (p. ej., de –65 mV a –75 mV) recibe el nombre de *hiperpolarización*. La hiperpolarización disminuye las probabilidades de que la célula genere un potencial de acción y por lo tanto es *inhibitoria*.

El componente de entrada produce señales locales graduadas

En la mayoría de las neuronas en reposo no fluye corriente de una parte de la neurona a otra, de forma que el potencial de reposo es igual en toda la célula. En las neuronas sensitivas es típico que el flujo de corriente sea iniciado por un estímulo sensitivo, que activa proteínas receptoras especializadas en la superficie receptora de la neurona. En nuestro ejemplo del reflejo rotuliano, el estiramiento del músculo cuadríceps activa proteínas específicas que son sensibles al estiramiento de la neurona sensitiva. La proteína receptora especializada forma canales iónicos en la membrana, a través de los cuales fluyen Na^+ y K^+. Estos canales se abren cuando la célula se estira, como veremos en los Capítulos 7 y 9, permitiendo un rápido flujo de iones hacia el interior de la célula sensitiva. Esta corriente iónica altera el potencial de reposo de la membrana celular, llevando al potencial de membrana a un nivel nuevo llamado *potencial receptor*. La amplitud y la duración del potencial receptor dependen de la intensidad del estiramiento muscular. Cuanto mayor o más duradero sea el estiramiento, mayor y más duradero será el potencial receptor resultante (Fig. 2-10A). La mayoría de los potenciales receptores son despolarizantes (excitadores). Sin embargo, se encuentran potenciales receptores hiperpolarizantes (inhibidores) en la retina ocular, como veremos en el Capítulo 26.

El potencial receptor es la primera representación del estiramiento en ser codificada por el sistema nervioso. Sin embargo, es puramente una *señal local*. El potencial receptor, la actividad eléctrica en la neurona sensitiva iniciada por un estímulo, sólo se propaga pasivamente a través del axón. Así pues, su amplitud disminuye con la distancia y no puede transmitirse mucho más allá de 1 ó 2 mm. De hecho, aproximadamente a 1 mm a lo largo del axón la amplitud de la señal es sólo de un tercio de la que tenía en el lugar de su producción. Para ser transportada con éxito al resto del sistema nervioso central, la señal local ha de ser amplificada; tiene que generar un potencial de acción. En el reflejo rotuliano el potencial receptor de la neurona sensitiva se propaga hasta el primer anillo de Ranvier del axón, donde, si es lo suficientemente grande, genera un potencial de acción, que después se propaga sin fallo (merced a un mecanismo de regeneración tratado en el Capítulo 9) a las terminales axónicas en la médula espinal. Aquí, en la sinapsis entre la neurona sensitiva y una neurona motora que activa los músculos de la pierna, el potencial de acción produce una secuencia de fenómenos que tiene como consecuencia una señal de entrada a la neurona motora.

En nuestro ejemplo del tendón rotuliano, el potencial de acción en la neurona sensitiva libera una señal química (un neurotransmisor) a través de la hendidura sináptica. El transmisor se une a las proteínas receptoras de la neurona motora, y la reacción resultante realiza la transduc-

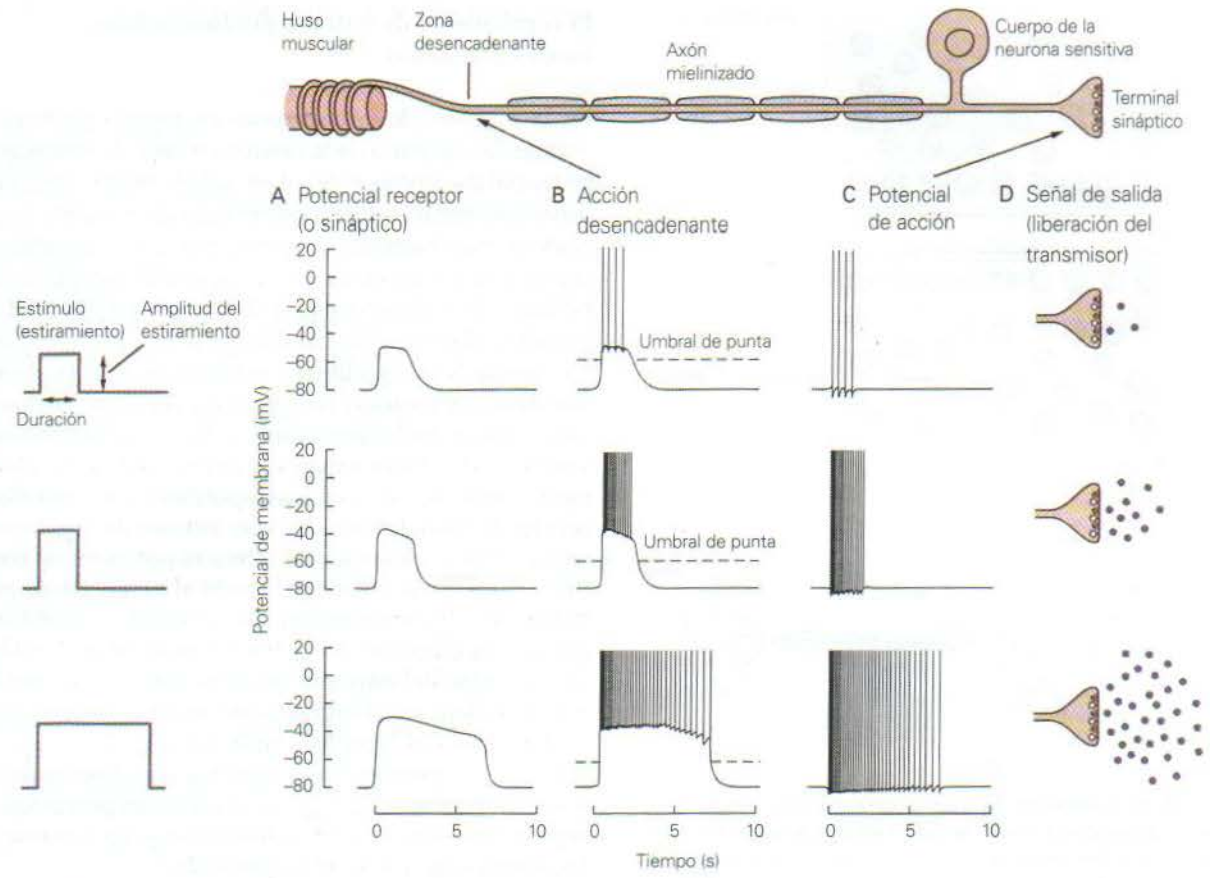


Figura 2-10. Una neurona sensitiva transforma un estímulo físico (en nuestro ejemplo, un estiramiento) en actividad eléctrica de la célula. Cada uno de los cuatro componentes de la señalización de la neurona produce una señal característica.

A. La señal de entrada (un potencial sináptico receptor) está graduada en su amplitud y duración, proporcional a la amplitud y duración del estímulo.

B. La zona desencadenante integra la señal de entrada —el potencial receptor en las neuronas sensitivas, o el potencial sináptico en las neuronas motoras— en una acción desencadenante que produce potenciales de acción que se propagarán a lo largo del axón. Solamente se genera un potencial de acción si la señal de entrada es mayor que un determinado *umbral de punta*. Una vez que la señal de entrada supera este umbral, cualquier incremento añadido de la amplitud de la señal aumenta la *frecuencia* con la que se generan potenciales de acción, no su amplitud. La *duración* de la señal de entrada determina el número de potenciales de acción. Por lo tanto, la naturaleza graduada de las señales de entrada se traduce en un código de frecuencias de los potenciales de acción en la zona desencadenante.

C. Los potenciales de acción son todo o nada. Cada potencial de acción tiene la misma amplitud y duración, y por consiguiente la misma onda. Dado que los potenciales de acción son conducidos sin fallos a lo largo de todo el axón hasta las terminales sinápticas, la información de la señal sólo está representada por la frecuencia y el número de puntas, no por su amplitud.

D. Cuando el potencial de acción alcanza la terminal sináptica, la célula libera un neurotransmisor químico que sirve como señal de salida. El número total de potenciales de acción en un período dado determina exactamente que cantidad de neurotransmisor será liberado por la célula.

ción de la energía química potencial del transmisor en energía eléctrica. Esto a su vez altera el potencial de membrana de la célula motora, una variación denominada *potencial sináptico*.

Como el potencial receptor, el potencial sináptico tiene grados. La amplitud del potencial sináptico depende de cuánto transmisor químico se libera, y su duración de cuánto tiempo está activo el transmisor. El potencial sináptico puede ser despolarizante o hiperpolarizante, según el tipo de molécula receptora que se activa. Los potenciales sinápticos, como los potenciales receptores, son alteraciones locales del potencial de membrana que se propagan pasivamente a lo largo de la neurona. La señal no llega más allá del segmento inicial del axón a menos que desencadene un potencial de acción. En el Cuadro 2-1 se resumen las características de los potenciales sinápticos.

El componente desencadenante toma la decisión de generar un potencial de acción

Fue Charles Sherrington el primero en señalar que la quintaesencia de la acción del sistema nervioso es su ca-

Cuadro 2-1. Comparación de las señales locales (pasivas) y propagadas

Tipo de señal	Amplitud (mV)	Duración	Suma	Efecto de señal	Tipo de propagación
Señales locales (pasivas)					
Potenciales receptores	Pequeña (0.1-10)	Corta (5-100 ms)	Graduada	Hiperpolarizante o despolarizante	Pasiva
Potenciales sinápticos	Pequeña (0.1-10)	Corta o larga (5 ms a 20 min)	Graduada	Hiperpolarizante o despolarizante	Pasiva
Señales propagadas (activas)					
Potenciales de acción	Grande (70-110)	Corta (1-10 ms)	Todo o nada	Despolarización	Activa

pacidad de sopesar las consecuencias de diferentes tipos de información y decidir después las respuestas apropiadas. Esta *acción integradora* del sistema nervioso se observa claramente en las acciones del componente desencadenante de la neurona.

Los potenciales de acción se generan por un flujo repentino de iones de Na^+ hacia el interior de la neurona a través de canales sensibles al voltaje existentes en la membrana. Cuando una señal de entrada (un potencial de receptor o potencial sináptico) despolariza la membrana celular, la variación del potencial de membrana abre los canales iónicos del sodio, permitiendo que el sodio fluya, siguiendo su gradiente de concentración, desde el exterior de la célula, donde la concentración es elevada, al interior, donde es baja. Estos canales de Na^+ sensibles al voltaje están concentrados en el segmento inicial del axón, una porción no aislada situada inmediatamente a continuación de la región de entrada de la neurona. En las neuronas sensitivas la mayor densidad de canales de Na^+ se observa en el primer anillo de Ranvier del axón mielínico; en las interneuronas y las neuronas motoras la máxima densidad aparece en el montículo del axón, donde éste surge del cuerpo celular.

Debido a que posee la máxima densidad de canales de Na^+ sensibles al voltaje, el segmento inicial del axón tiene el umbral más bajo de generación de un potencial de acción. Por lo tanto, una señal de entrada que se propaga masivamente a lo largo de la membrana celular tiene más probabilidades de generar un potencial de acción en el segmento inicial del axón que en otros lugares de la célula. Ésta es la razón por la cual esta parte del axón se conoce como zona de iniciación de impulsos, o *zona desencadenante*. Es aquí donde se suma la actividad de todos los potenciales receptores (o sinápticos) y donde, si el tamaño de la señal de entrada alcanza el umbral, la neurona activa un potencial de acción.

El componente de conducción propaga un potencial de acción de todo o nada

El potencial de acción, la señal conductora de la neurona, es todo o nada. Esto significa que mientras los estímulos subumbrales no producen señal todos los estímulos que superan el umbral producen la *misma* señal. Por mucho que los estímulos varíen en intensidad o duración, la amplitud y la duración de cada potencial de acción son prácticamente iguales. Además, a diferencia de los potenciales receptores y sinápticos, que se propagan pasivamente y disminuyen en amplitud, el potencial de acción no se reduce en su viaje a través del axón hacia su objetivo, una distancia que puede medir hasta 3 m de longitud, porque se regenera periódicamente. Esta señal conductora puede viajar a velocidades de hasta 100 metros por segundo.

La característica más llamativa de los potenciales de acción es que son muy estereotipados, y sólo varían de forma sutil (aunque en algunos casos importante) de unas neuronas a otras. Este hecho fue demostrado en la década de los años 20 por Edgar Adrian, uno de los pioneros del estudio del sistema nervioso a nivel celular. Adrian descubrió que todos los potenciales de acción tienen una forma de onda parecida en el osciloscopio (véase Fig. 2-3). De hecho, las señales de voltaje de los potenciales de acción transportadas hacia el interior del sistema nervioso por un axón sensitivo a menudo son indistinguibles de las que abandonan el sistema nervioso en dirección a los músculos a través de un axón motor.

Sólo dos características de la señal de conducción transmiten información: el número de potenciales de acción y los intervalos de tiempo entre ellos (Fig. 2-10C). Como expresó Adrian en 1928, en un resumen de su trabajo sobre las fibras sensitivas: «... todos los impulsos son muy parecidos, ya sea un mensaje destinado a suscitar la sensación de luz, de tacto o de dolor; si están apiñados, la sensación es intensa, si están separados por largos intervalos, la sensación correspondiente es tenue». Por tanto, lo que determina la intensidad de la sensación o la velocidad de movimiento no es la magnitud o la duración de cada potencial de acción sino su *frecuencia*. De forma similar, la duración de una sensación o movimiento está determinada por el período durante el cual se están generando potenciales de acción.

Si las señales son estereotipadas y no reflejan las propiedades del estímulo, ¿de qué forma transmiten las se-

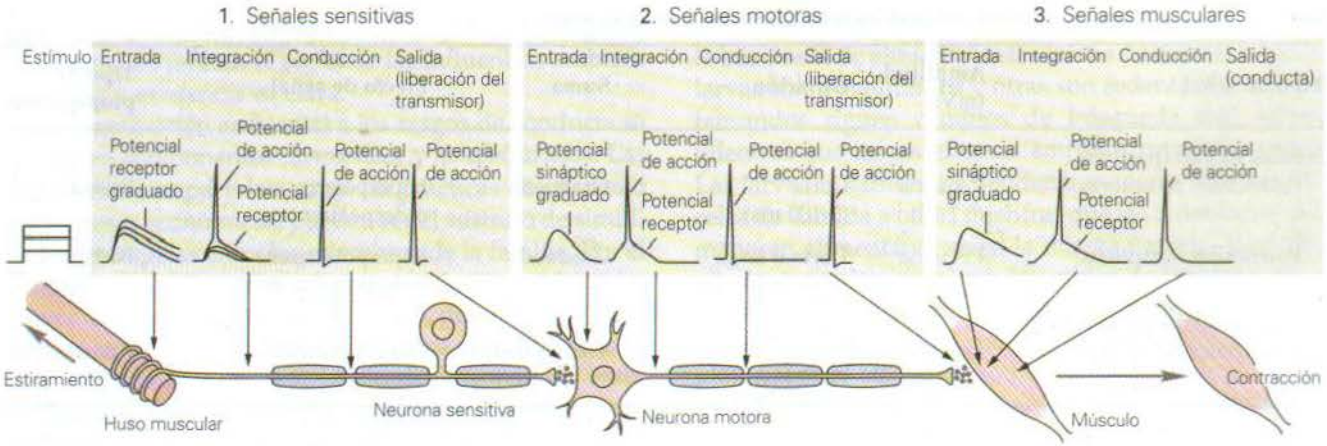


Figura 2-11. Secuencia de señales que produce un potencial de acción.

1. El estiramiento de un músculo produce un potencial receptor en las fibras terminales de la neurona sensitiva (la célula del ganglio de la raíz dorsal). La amplitud del potencial receptor es proporcional a la intensidad del estiramiento. Este potencial se propaga después pasivamente al segmento integrador, o zona desencadenante, en el primer anillo de Ranvier. Allí, si el potencial receptor es lo suficientemente grande, desencadena el potencial de acción, que después se propaga activamente sin variación a lo largo del axón hasta la región terminal. En la terminal el potencial de acción genera una señal de salida: la liberación de un neurotransmisor químico. El transmisor se difunde a través de la hendidura sináptica e interacciona con las moléculas receptoras de las membranas externas de las neuronas motoras que inervan el músculo estirado. **2.** Esta interacción inicia un potencial sináptico en la célula motora. El potencial sináptico se propaga después pasivamente hasta la zona desencadenante del axón de la neurona motora, donde inicia un potencial de acción que se propaga activamente hasta la terminal de la neurona motora. El potencial de acción libera transmisor en la sinapsis neuromúsculo. **3.** La unión del transmisor con los receptores del músculo desencadena un potencial sináptico en el músculo. Esta señal produce un potencial de acción en el músculo, causando la contracción de la fibra muscular.

ñales nerviosas la información conductual específica? ¿Cómo se distingue un mensaje que transmite información visual de uno portador del dolor de una picadura de abeja, y cuál es la diferencia entre estas dos señales y los mensajes que envían las órdenes de los movimientos voluntarios? Como hemos visto, y conoceremos mejor en capítulos posteriores, el mensaje de un potencial de acción está determinado por la vía nerviosa que lo transporta. Las vías visuales activadas por células receptoras de la retina que responden a la luz son completamente diferentes de las vías somatosensitivas activadas por las células sensitivas de la piel que responden al tacto o al dolor. La función de la señal, sea visual, táctil o motora, no está determinada por la propia señal sino por la vía a través de la cual viaja.

El componente de salida libera neurotransmisores

Cuando un potencial de acción alcanza la terminación de una neurona estimula la liberación de un transmisor químico por la célula. Los transmisores pueden ser moléculas pequeñas, como el L-glutamato o la acetilcolina, o péptidos como la encefalina (Capítulo 15). Las moléculas transmisoras se mantienen en orgánulos subcelulares denominados vesículas sinápticas, que se cargan en zonas de liberación especializadas en las terminales presinápticas denominadas zonas activas. Para descargar su transmisor, las vesículas se desplazan hacia la membrana plasmática y se fusionan con la membrana plasmática de la neurona, un proceso conocido como exocitosis. (Consideraremos la liberación de neurotransmisores en el Capítulo 14.)

La liberación de transmisor químico sirve como señal de salida de la neurona. Como la señal de entrada, la señal de salida tiene grados. La cantidad de neurotransmisor está determinada por el número y la frecuencia de los potenciales de acción en las terminales presinápticas (véase Fig. 2-10). Después de la liberación del transmisor por la neurona presináptica, éste se difunde a través de la hendidura sináptica a los receptores de la membrana de la neurona postsináptica. La unión del transmisor a los receptores provoca la génesis de un potencial sináptico en la célula postsináptica. El hecho de que el potencial sináptico tenga un efecto excitador o inhibitorio depende del tipo de *receptor* en la célula postsináptica, no del neurotransmisor concreto. El mismo transmisor puede tener efectos diferentes en distintos tipos de receptores.

La transformación de la señal nerviosa, de sensitiva a motora, se ilustra por la vía del reflejo miotático

Hemos visto que una señal se transforma cuando se transmite de un componente de la neurona al siguiente y de

una neurona a la siguiente. Esta transformación, de la entrada a la salida, se puede ver en perspectiva siguiendo el rastro de la transmisión de señales del reflejo miotático.

Cuando se estira un músculo, las características del estímulo, su amplitud y duración, se reflejan en la amplitud y duración del potencial receptor en la neurona sensitiva. Si el potencial receptor excede del umbral de los potenciales de acción en esa célula, la señal graduada se convierte, en el componente desencadenante, en un potencial de acción, una señal todo o nada. Cuanto más supera el potencial receptor el umbral, mayor será la despolarización y en consecuencia aumentará la frecuencia de los potenciales de acción en el axón; de forma análoga, la duración de la señal de entrada determina el número de potenciales de acción. (Varios potenciales de acción seguidos se denominan en conjunto *salva* de potenciales de acción.) Esta información, la frecuencia y el número de potenciales de acción, se transmite con exactitud a lo largo de todo el axón hasta sus terminales, donde la frecuencia de los potenciales de acción determina cuánto transmisor se libera.

Estas etapas de transformación tienen su correlato en la neurona motora. El transmisor liberado por una neurona sensitiva interacciona con los receptores de la neurona motora para iniciar un potencial sináptico graduado, que se propaga al segmento inicial del axón motor. Si el potencial de membrana de la neurona motora alcanza un umbral crítico, se generará un potencial de acción y se propagará sin fallo hasta las terminales presinápticas de la neurona motora. Allí, el potencial de acción provoca la liberación del transmisor, que desencadena un potencial sináptico en el músculo. Esto a su vez produce un potencial de acción en el músculo de la pierna, que lleva a la transformación final: la contracción muscular y una conducta manifiesta. La secuencia de transformaciones de una señal desde la neurona sensitiva pasando por la neurona motora hasta el músculo se muestra en la Figura 2-11.

La mayor diferencia entre las neuronas se produce a nivel molecular

El modelo de señalización neuronal que hemos esbozado es una simplificación válida para la mayoría de las neuronas, pero existen algunas variaciones importantes. Por ejemplo, algunas neuronas no generan potenciales de acción. Normalmente, se trata de interneuronas locales sin un componente de conducción, carecen de axón o éste es tan corto que no es necesaria una señal conducida. En estas neuronas las señales de entrada se suman y se propagan pasivamente a la región terminal próxima, donde se libera transmisor. Existen también neuronas que carecen de un potencial de reposo constante y que se activan espontáneamente.

Incluso células con una organización similar pueden diferir en importantes detalles moleculares, por ejemplo expresando diferentes combinaciones de canales iónicos. Como veremos en los Capítulos 6 y 9, diferentes canales iónicos producen neuronas con diversos umbrales, propiedades de excitabilidad y patrones de activación. Así, neuronas con diferentes canales iónicos pueden codificar la misma clase de potencial sináptico en diferentes patrones de activación, y por lo tanto transmitir señales diferentes.

Las neuronas difieren también en los transmisores químicos que emplean para transmitir información a otras neuronas y en los receptores que poseen para recibir información de otras neuronas. De hecho, muchos fármacos que actúan sobre el cerebro lo hacen modificando las acciones de transmisores químicos específicos o un determinado subtipo de receptor para un transmisor concreto. Estas diferencias no sólo tienen importancia fisiológica para el funcionamiento habitual del cerebro, sino que explican el hecho de que una enfermedad afecte a ciertas neuronas y no a otras. Algunas enfermedades, como la esclerosis lateral amiotrófica y la poliomielitis, atacan sólo a neuronas motoras, mientras que otras, como la tabes dorsal, una fase tardía de la sífilis, afectan fundamentalmente a las neuronas sensitivas. La enfermedad de Parkinson, un trastorno del movimiento voluntario, daña una pequeña población de interneuronas que emplean dopamina como transmisor químico. Algunas enfermedades son selectivas incluso en el seno de la neurona, afectando sólo a los elementos receptivos, el cuerpo celular o el axón. En el Capítulo 16 veremos cómo la investigación de la miastenia grave, causada por un receptor defectuoso en la membrana muscular, ha proporcionado información valiosa sobre la transmisión sináptica. De hecho, como el sistema nervioso tiene tantos tipos celulares y variaciones a nivel molecular, es propenso a más enfermedades (psiquiátricas y neurológicas) que cualquier otro órgano del cuerpo.

A pesar de las diferencias entre las células, los mecanismos básicos de la señalización eléctrica son sorprendentemente similares. Esta simplicidad es una suerte para aquellos que estudian el cerebro. Entendiendo los mecanismos moleculares que producen la señalización en un tipo de neurona, tenemos mucho camino recorrido para comprender estos mecanismos en otras muchas.

Las neuronas son capaces de transmitir información singular debido a que forman redes específicas

El reflejo miotático ilustra cómo unos pocos tipos de neuronas pueden interaccionar para generar una conducta simple. Pero incluso el reflejo miotático afecta a poblaciones de neuronas, quizá unos pocos cientos de neuronas sensitivas y unas cien neuronas motoras. ¿Es posible identificar con la misma precisión las neuronas concretas

que participan en una conducta compleja? En los invertebrados, y en algunos vertebrados inferiores, una única célula (la llamada *célula de mando)* puede iniciar una secuencia conductual compleja. Pero, por lo que sabemos, ninguna conducta humana compleja es iniciada por una única neurona. Por el contrario, cada conducta se genera por la acción de muchas células. Hablando en sentido lato, como hemos visto, existen tres componentes nerviosos de la conducta: entrada sensitiva, procesamiento intermedio (interneuronal), y salida motora. Cada uno de estos componentes está mediado por un único grupo o varios grupos diferentes de neuronas.

Como se ha tratado en el Capítulo 1, una de las estrategias esenciales del sistema nervioso es la localización de la función: los tipos específicos de información son procesados en regiones cerebrales concretas. Por lo tanto, la información de cada uno de nuestros sentidos se procesa en regiones cerebrales diferentes donde las conexiones aferentes forman, normalmente, un mapa preciso de la lámina de receptores correspondiente de la superficie corporal: la piel (tacto), la retina (vista), la membrana basilar de la cóclea (oído) o el epitelio olfatorio (olfato). Estos mapas son la primera etapa en la formación de una representación en el cerebro del mundo exterior en el que vivimos. De forma similar, las zonas cerebrales que se ocupan del movimiento contienen una disposición ordenada de conexiones nerviosas que representan la musculatura y los movimientos específicos. El cerebro contiene por lo menos dos tipos de mapas nerviosos: uno de las percepciones sensitivas y otro de las órdenes motoras. Los dos mapas están conectados entre sí de formas que todavía no conocemos por completo.

Las neuronas que forman estos mapas —motoras, sensitivas e interneuronas— no difieren mucho en sus propiedades eléctricas. Poseen diferentes funciones debido a las conexiones que forman. Estas conexiones, que se establecen durante el desarrollo cerebral, determinan la función conductual de cada célula. Aunque nuestra comprensión de cómo se procesa y representa en el cerebro la información sensitiva y motora se basa en el estudio detallado de sólo unas pocas regiones, en aquellas regiones en que nuestro conocimiento es especialmente avanzado, está claro que las operaciones lógicas de una representación mental sólo se pueden comprender definiendo el flujo de información a través de las conexiones que constituyen los diversos mapas.

Un único componente conductual a veces recluta cierto número de grupos de neuronas que proporcionan de forma simultánea la misma información o información similar. El despliegue de varios grupos neuronales o varias vías para proporcionar información semejante recibe el nombre de *procesamiento paralelo.* El procesamiento paralelo se da también en una única vía nerviosa cuando neuronas diferentes de la vía realizan cálculos similares simultáneamente. El procesamiento paralelo tiene un enorme sentido como estrategia evolutiva para formar un cerebro más potente: aumenta tanto la velocidad como la fiabilidad del funcionamiento en el seno del sistema nervioso central.

La importancia de las conexiones paralelas abundantes, muy específicas, también está siendo reconocida por los científicos que tratan de elaborar modelos del cerebro con ordenadores. Los científicos que trabajan en este campo, una rama de la informática que se conoce como *inteligencia artificial*, empleaban inicialmente el procesamiento en serie para simular los procesos cognitivos de nivel superior del cerebro: procesos tales como el reconocimiento de patrones, el aprendizaje, la memoria y el rendimiento motor. Pronto se dieron cuenta de que, aunque estos modelos en serie resolvían bastante bien muchos problemas, como el reto de jugar al ajedrez, obtenían pobres resultados en otros cálculos que el cerebro realiza casi de forma instantánea, como reconocer caras o entender el lenguaje hablado.

Como consecuencia, la mayoría de los neurobiólogos de la computación se han volcado en sistemas dotados de componentes tanto en serie como en paralelo (distribuidos), lo que llaman *modelos conexionistas.* En estos modelos, elementos distribuidos por todo el sistema procesan de forma simultánea información relacionada. Los conocimientos preliminares obtenidos con este trabajo concuerdan mejor con los estudios fisiológicos. Los modelos conexionistas muestran que cada elemento del sistema no transmite grandes cantidades de información. Por tanto, lo que hace que el cerebro sea una notable máquina de procesamiento de la información no es la complejidad de sus neuronas, sino sus numerosos elementos y, en concreto, la complejidad de las conexiones existentes entre ellos. Las neuronas individuales estereotipadas son capaces de transmitir información singular porque están conectadas y organizadas de formas diferentes.

El carácter modificable de las conexiones específicas contribuye a la adaptabilidad de la conducta

El hecho de que las neuronas establezcan conexiones específicas entre sí suscita una cuestión interesante. ¿De qué manera, si el sistema nervioso tiene unas conexiones tan precisas, se modifica la conducta? Incluso los reflejos más simples pueden experimentar modificaciones que duran minutos, y buena parte del aprendizaje tiene como consecuencia modificaciones de la conducta que pueden durar años. ¿De qué forma la actividad nerviosa puede producir estas modificaciones a largo plazo en la función de conexiones realizadas previamente? Se han propuesto varias soluciones a estos dilemas. La formulación que se ha revelado con más visión de futuro es la *hipótesis de la plasticidad*, propuesta en la transición del siglo XIX al XX por Ramón y Cajal. Una formulación moderna de esta

hipótesis la propuso el psicólogo polaco Jerzy Konorski en 1948:

> La aplicación de un estímulo produce cambios de dos clases en el sistema nervioso... A la primera propiedad, por la cual las células nerviosas *reaccionan* con el impulso que llega... la llamamos *excitabilidad*, y ... los cambios que se producen .... a causa de esta propiedad, los denominaremos *alteraciones debidas a la excitabilidad*. La segunda propiedad, merced a la cual se producen ciertas transformaciones funcionales permanentes en determinados sistemas de neuronas como resultado de estímulos apropiados o combinaciones de los mismos, la denominaremos *plasticidad*, y *alteraciones plásticas* a las modificaciones correspondientes.

Existen en la actualidad pruebas considerables de la plasticidad en las sinapsis químicas. Estas sinapsis a menudo poseen una notable capacidad de modificación fisiológica a corto plazo (de horas de duración) que aumentan o disminuyen la eficacia de la sinapsis. Las variaciones a largo plazo (de días de duración) pueden dar lugar a ulteriores modificaciones fisiológicas que inducen alteraciones anatómicas, como es la poda de conexiones preexistentes, e incluso el crecimiento de nuevas conexiones. Como veremos en posteriores capítulos, las sinapsis químicas se pueden modificar funcional y anatómicamente durante el desarrollo y la regeneración y, lo que es más importante, a través de la experiencia y el aprendizaje. Las alteraciones funcionales se producen generalmente a corto plazo e implican variaciones en la eficacia de las conexiones sinápticas ya existentes. Las alteraciones anatómicas sobreviven habitualmente a largo plazo y consisten en el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas entre neuronas. Es este potencial de plasticidad de unidades relativamente estereotipadas del sistema nervioso lo que proporciona la individualidad a cada uno de nosotros.

Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Adrian ED. 1928. *The Basis* of *Sensation The Action of the Sense Organs*. London: Christophers.

Gazzaniga MS (ed). 1995. *The Cognitive Neurosciences*. Cambridge, MA: MIT Press.

Jones EG. 1988. The nervous tissue. In: L Weiss (ed), *Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology*, 6th ed., pp. 277-351. Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

Newan EA. 1993. Inward-rectifying potassium channels in retinal glial (Muller) cells. J Neurosci 13:3333-3345.

Perry VH. 1996. Microglia in the developing and mature central nervous system. In: KR Jessen, WD Richardson (eds). *Glial Cell Development: Basic Principles & Clinical Relevance*, pp. 123-140. Oxford: Bios.

Ramón y Cajal S. 1937. 1852-1937. *Recollections of My Life*. EH Craigie (transl). Philadelphia: American Philosophical Society; 1989. Reprint. Cambridge, MA: MIT Press.

Referencias

Adrian ED. 1932. *The Mechanism of Nervous Action: Electrical Studies of the Neurone*. Philadelphia: Univ. Pennsylvania Press.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Erlanger J, Gasser HS. 1937. *Electrical Signs of Nervous Activity*. Philadelphia: Univ. Pennsylvania Press.

Hodgkin AL, Huxley AF. 1939. Action potentials recorded from inside a nerve fiber. Nature 144:710-711.

Kandel ER. 1976. The study of behavior: the interface between psychology and biology. In: *Cellular Basis of Behavior: An Introduction to Behavioral Neurobiology*, pp. 3-27. San Francisco: WH Freeman.

Konorski J. 1948. *Conditioned Reflexes and Neuron Organization*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Martínez Martínez PFA. 1982. *Neuroanatomy: Development and Structure of the Central Nervous System*. Philadelphia: Saunders.

Newman EA. 1986. High potassium conductance in astrocyte endfeet. Science 233:453-454.

Nicholls JG, Martin AR, Wallace BG. 1992. *From Neuron to Brain: A Cellular and Molecular Approach to the Function of the Nervous System*, 3rd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Penfield W (ed). 1932. *Cytology & Cellular Pathology of the Nervous System*, Vol. 2. New York: Hoeber.

Ramón y Cajal S. 1933. *Histology*, 10th ed. Baltimore: Wood.

Sears ES, Franklin GM. 1980. Diseases of the cranial nerves. In: RN Rosenberg (ed). *The Science and Practice of Clinical Medicine*. Vol. 5, *Neurology*, pp. 471-494. New York: Grune & Stratton.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press

3

Genes y conducta

La información genética se almacena en los cromosomas

- El trabajo de Gregor Mendel sirvió para establecer la relación entre el genotipo y el fenotipo
- El genotipo es un determinante importante de la conducta humana

Alelos génicos únicos pueden codificar variaciones de conducta normales en los gusanos y las moscas

Las mutaciones de genes únicos pueden afectar a diversas conductas en las moscas

Defectos de genes únicos pueden tener profundos efectos sobre las conductas complejas en los ratones

- Las mutaciones del gen que codifica la leptina afectan a la conducta alimentaria
- Las mutaciones del gen que codifica un receptor serotoninérgico intensifican la conducta impulsiva
- La deleción de un gen que codifica una enzima importante para la producción de dopamina altera la conducta locomotora y la motivación

Genes únicos son factores esenciales en ciertos rasgos conductuales humanos

- Las mutaciones en el receptor de dopamina pueden influir en la conducta buscadora de novedades
- Las mutaciones en los genes de las opsinas influyen en la percepción de los colores
- Las mutaciones en el gen de la huntingitina producen corea de Huntington

La mayoría de los rasgos conductuales complejos de los seres humanos son multigénicos

Resumen

UNA CONDUCTA SE CONFIGURA POR la interacción entre los genes y el ambiente. Incluso las conductas más estereotipadas de los animales simples pueden recibir la influencia del ambiente, mientras que las conductas altamente evolucionadas de los seres humanos, como el lenguaje, tienen limitaciones impuestas por factores hereditarios. En este capítulo revisaremos lo que se sabe respecto al papel de los genes en la organización de la conducta. Más adelante trataremos la función de los factores ambientales.

Un ejemplo llamativo de cómo interaccionan los genes y el ambiente es la fenilcetonuria. Esta enfermedad causa un grave trastorno de la función cognitiva que afecta a un niño de cada 15 000. Los niños que expresan esta enfermedad tienen dos copias anormales del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa, la enzima que convierte la fenilalanina, un aminoácido que forma parte de las proteínas de la dieta, en otro aminoácido, la tirosina. Muchos más niños son portadores de una sola copia anormal del gen y se encuentran asintomáticos. Los niños que carecen de las dos copias funcionales del gen presentan altos niveles sanguíneos de fenilalanina. Estos niveles sanguíneos elevados determinan a su vez la producción de un metabolito tóxico que interfiere en la maduración normal del cerebro[1]. Afortunadamente, el tratamiento de esta enfermedad es muy sencillo y eficaz: el retraso mental se puede evitar por completo restringiendo el aporte de proteína, reduciendo así la fenilalanina de la dieta.

La fenilcetonuria resulta un ejemplo especialmente claro de cómo el fenotipo de un individuo depende de la interacción entre los genes y el ambiente (Fig. 3-1). En la fenilcetonuria está claro que es necesario el concurso tan-

[1] Aún no se conocen los procesos bioquímicos específicos mediante los cuales los niveles elevados de fenilalanina afectan de forma negativa a la maduración del cerebro.

Figura 3-1. Tanto la herencia como el ambiente son necesarios para la expresión de la fenilcetonuria. (Tomado de Barondes, 1995.)

to de los factores genéticos como ambientales para que se exprese esta forma de retraso mental. Una simple variación en la dieta puede salvar el defecto genético y el funcionamiento mental.

Al considerar los factores genéticos que controlan la conducta necesitamos identificar en primer lugar los componentes hereditarios del comportamiento. Está claro que la conducta en sí misma no se hereda: se hereda el ADN, que codifica proteínas. Los genes que se expresan en las neuronas codifican proteínas que son importantes para el desarrollo, el mantenimiento y la regulación de los circuitos nerviosos que constituyen la base de todos los aspectos de la conducta. A su vez, los circuitos nerviosos están compuestos de muchas neuronas, cada una de las cuales expresa un conjunto especial de genes que dirige la producción de proteínas específicas. Para el desarrollo y la función de un único circuito nervioso es necesaria una amplia gama de proteínas estructurales y reguladoras. En animales simples un único gen puede controlar un rasgo de conducta codificando una proteína que afecte a la función de las neuronas individuales de un circuito específico. En animales más complejos, la red de circuitos también lo es, y los rasgos conductuales se configuran en general por la acción de muchos genes. Se pueden producir diferencias sutiles en la conducta no sólo por la presencia o ausencia de un determinado producto génico o conjunto de productos, sino también por el *grado* en que se expresan los diferentes productos génicos o por la contribución específica de éstos.

La interacción de genes, proteínas y circuitos nerviosos que subyace a la conducta se ha estudiado en diversos organismos, cuya complejidad varía desde gusanos y moscas hasta ratones o seres humanos. La genética molecular proporciona las técnicas para identificar los genes que participan en una determinada conducta y establecer cómo controlan la conducta las proteínas codificadas por ellos. En los gusanos, las moscas, e incluso en los vertebrados como los ratones y los peces cebra, es posible examinar directamente el modo en que los genes influyen en la conducta debido a que es posible criar y aislar mutantes de un único gen de estos organismos.

En este capítulo exponemos cómo la disección genética de la conducta de animales simples puede esclarecer los mecanismos que regulan los rasgos conductuales en los seres humanos. Después consideraremos unos pocos ejemplos importantes sobre las consecuencias de los defectos monogénicos en la conducta humana. Finalmente, trataremos rasgos conductuales complejos que generalmente están determinados por las acciones de muchos genes.

La información genética se almacena en los cromosomas

Los genes contribuyen al sistema de circuitos de la conducta de dos maneras fundamentales. En primer lugar, por medio de su capacidad para replicarse de forma fiable, cada gen proporciona copias fieles de sí mismo a todas las células del organismo, así como a sucesivas generaciones de organismos. En segundo lugar, cada gen que se expresa en una célula dirige la fabricación de proteínas específicas que determinan la estructura, la función y otras características biológicas de la célula.

Con raras excepciones, cada célula del cuerpo humano contiene con precisión la misma dotación de genes, cerca de 80 000. La razón por la cual unas células son distintas de otras, el porqué una célula se convierte en un hepatocito y otra en una célula cerebral, es que en cada tipo celular se expresa (como ARN mensajero) un conjunto diferente de genes. Cuáles son los genes y proteínas que se activan en una determinada célula depende de las interacciones entre las moléculas en el seno de la célula, entre las células vecinas, y entre la célula y el medio externo del organismo (véase Capítulo 52). En las células cerebrales se expresa una fracción mayor del total de la información genética, quizá 30 000 de los 80 000 genes, que en cualquier otro tejido del organismo. El tamaño de los genes varía entre 1 y 200 000 kilobases, siendo el promedio de unas 10 kilobases. El ADN de cada gen que codifica una proteína está compuesto de segmentos, llamados *exones*, que codifican partes de la proteína, y estos segmentos codificadores tienen intercalados segmentos no codificadores llamados *intrones*.

El ADN no se distribuye al azar en el núcleo sino que está dispuesto ordenadamente en estructuras llamadas cromosomas. El número de cromosomas varía en los diferentes organismos. Con algunas excepciones, los organismos unicelulares son *haploides*; sólo tienen una copia de cada cromosoma. Por el contrario, los organismos multicelulares más complejos (gusanos, moscas de la fruta, ratones y seres humanos) son *diploides*; en todas sus células somáticas portan dos copias homólogas de

cada cromosoma y cada gen, una procedente de la madre y otra del padre.

El número de cromosomas en las células *germinales*, o gametos (espermatozoide y óvulo), es la mitad del que se halla en las células somáticas. Durante la división nuclear que acompaña a la división de las células somáticas (el proceso de la mitosis), los cromosomas se reparten equitativamente: cada célula hija recibe una copia de cada cromosoma de la célula progenitora. Sin embargo, durante las dos divisiones nucleares sucesivas que acompañan a la división de las células germinales (meiosis), el número de cromosomas se reduce a la mitad. La fecundación del óvulo por el espermatozoide restablece el número diploide que se encuentra en las células somáticas, y cada progenitor aporta un cromosoma de cada par de cromosomas homólogos.

Los 80 000 genes del genoma humano están dispuestos en un orden preciso a lo largo de los cromosomas. La consecuencia es que cada gen es identificable de forma exclusiva por su localización en una posición característica (locus) dentro de un cromosoma específico. Las dos copias de un gen en los loci correspondientes de un par de cromosomas homólogos frecuentemente albergan variaciones de la secuencia, o polimorfismos, en múltiples lugares por todo el gen. En un sitio determinado, las versiones alternativas del gen se denominan *alelos*. Los alelos pueden ser idénticos o, lo que es más frecuente, diferir hasta cierto punto a causa de polimorfismos o mutaciones, como veremos más adelante.

Si dos alelos son idénticos, se dice que el organismo es *homocigoto* en ese locus. Si los alelos varían de forma (en su secuencia de nucleótidos) se dice que el organismo es *heterocigoto* en ese locus. La reciente secuenciación del ADN de un número reducido de genes humanos revela una gran variabilidad en el grado de polimorfismo intergénico. Sin embargo, en general, la tasa de variación polimorfa en dos individuos cualesquiera es de 1 por 1000 pares de bases en el ADN no codificador y 1 por 2000 pares de bases en el ADN codificador. Por lo tanto, un gen de 10 kilobases albergaría, por término medio, unos 10 polimorfismos, comprendiendo 1 ó 2 en la secuencia codificadora del ADN. En cada uno de estos polimorfismos, un sujeto es portador como máximo de dos formas diferentes del mismo alelo, mientras que en una población puede haber muchas formas del mismo alelo. La diferencia en el seno de una población se denomina *polimorfismo alélico* o, de forma más general, *polimorfismo genético*. Ejemplos llamativos de polimorfismos alélicos son los alelos de los genes responsables del color del pelo y de los ojos.

Los seres humanos poseen 46 cromosomas: 22 pares de autosomas y dos cromosomas sexuales (dos cromosomas X en el sexo femenino, un cromosoma X y un cromosoma Y en el masculino). Los progenitores aportan los cromosomas sexuales a su descendencia de forma diferente a como lo hacen con los autosomas. Un espermatozoide lleva un cromosoma X (determinante del sexo femenino) o un cromosoma Y (determinante masculino), mientras que un óvulo sólo es portador de un cromosoma X. Como consecuencia, los varones heredan de sus madres su único cromosoma X.

Los 22 pares de autosomas y los cromosomas X e Y varían de tamaño y en el tipo de bandas cromosómicas (Fig. 3-2). El cromosoma 1 es el autosoma de mayor tamaño; contiene el 8 % del genoma humano, o unos 6400 genes. El cromosoma 22 es el más pequeño y supone el 1 %, o unos 800 genes. Los cromosomas varían en la secuencia de nucleótidos de su ADN, pero los pares de autosomas son habitualmente indistinguibles desde el punto de vista morfológico (citogenético).

El trabajo de Gregor Mendel sirvió para establecer la relación entre el genotipo y el fenotipo

La existencia de formas alélicas de genes fue descubierta en 1866 por Gregor Mendel, quien demostró la diferencia entre los alelos dominantes y recesivos empleando guisantes de jardín como sistema experimental. Mendel comenzó con experimentos de autofecundación con guisantes. Éstos llevaron a la creación de cepas endogámicas de guisantes en las que permanecían estables ciertas características, como el color o la forma de la vaina. Después, cruzó entre sí estas cepas endogámicas y observó cómo los diversos caracteres se expresaban en la progenie de la planta del guisante. Estos cruces permitieron a Mendel darse cuenta de que la variabilidad de la herencia entre la progenie radica en las desigualdades de factores diferenciados que se transmiten sin modificar de una generación de plantas a otra, factores que en la actualidad llamamos genes. Aún más, Mendel encontró que cada guisante posee dos conjuntos de factores, uno del progenitor masculino y otro del femenino.

Mendel realizó sus estudios antes de que se conociera cómo se comportaban los cromosomas durante la división celular. Cuarenta años más tarde resultó evidente que la pauta de segregación de los genes tenía un paralelismo casi exacto con el comportamiento de los cromosomas durante la división celular meiótica, la división que produce las células germinales masculina y femenina. Estos hallazgos fueron empleados por Thomas Hunt Morgan para formular la *teoría cromosómica de la herencia*, según la cual cada cromosoma es portador de una secuencia lineal de genes únicos desde un extremo al otro, y cada gen tiene una localización definida en un determinado cromosoma.

Mientras estudiaba los resultados de Mendel, Wilhelm Johannsen diferenció más tarde entre el *genotipo* de un organismo (su constitución genética) y el *fenotipo* (su aspecto). En sentido amplio, el *genotipo* alude al conjunto de alelos que componen el genoma de un individuo, y en sentido restringido alude a los alelos específicos de un gen. El *fenotipo* denota la expresión funcional o las consecuencias de un gen o conjunto de genes. El fenotipo de un individuo puede variar a lo largo de la vida, mientras

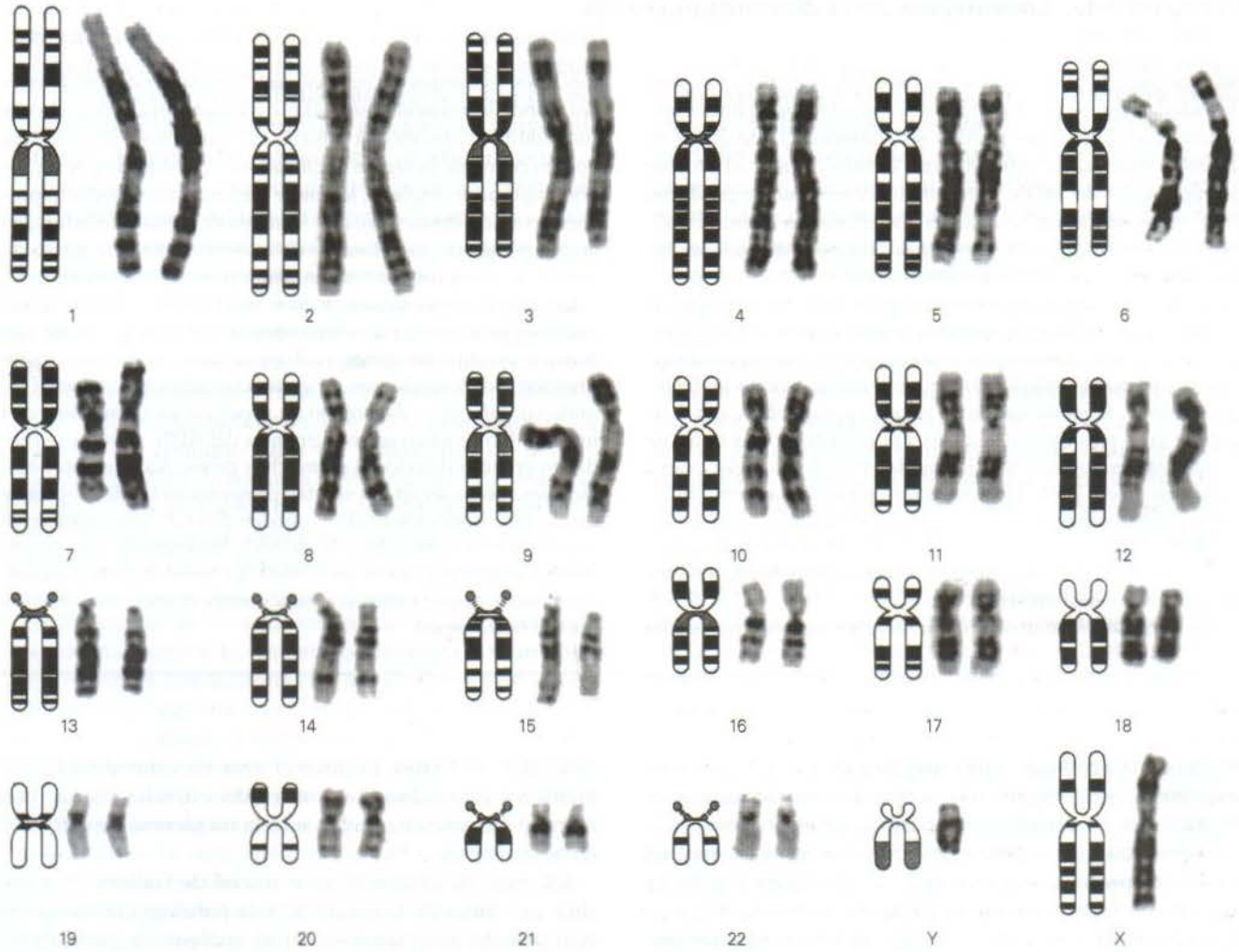


Figura 3-2. Mapa de los cromosomas humanos normales en metafase que ilustra la forma característica de cada cromosoma. (Adaptado de Watson y cols., 1983.)

que el genoma permanece constante, con excepción de ciertas mutaciones esporádicas.

La mayoría de las mutaciones son simplemente polimorfismos alélicos que permanecen silentes, es decir, que carecen de efectos sobre el genotipo. Algunas no son silentes sino que se expresan de formas que sin embargo aparecen neutrales y por lo tanto benignas (Recuadro 3-1). Las mutaciones benignas son polimorfismos alélicos que producen diferencias en el tipo corporal, como el color de los ojos o del cabello, así como respecto a las características de la personalidad. Las consecuencias de una mutación a menudo son conformadas por el ambiente. Una mutación que favoreció la supervivencia de los cazadores recolectores durante los períodos de escasez de alimentos podría llevar a la obesidad patológica en un ambiente moderno. Muchas mutaciones cuyas consecuencias no son benignas, como las que dan como resultado una talla excesiva, el enanismo o el daltonismo, no necesariamente suponen un obstáculo para la vida diaria. Algunas mutaciones pueden tener consecuencias importantes limitadas a la biología celular, sin efectos funcionales. Un ejemplo de ello sería una mutación por la que no se desarrollara un solo tipo de célula en un animal que pueda compensar la pérdida de este tipo celular. Es raro que las mutaciones produzcan alteraciones significativas en el desarrollo, la función celular o la conducta manifiesta. Sin embargo, algunas mutaciones son evidentemente patógenas, y causan enfermedades en los seres humanos.

Si se produce un fenotipo mutante por un alelo mutante combinado con un alelo natural (normal), se dice que la mutación o el rasgo fenotípico es *dominante*. Las mutaciones dominantes habitualmente determinan la producción de una proteína anormal por el alelo mutante o a la expresión del producto del gen natural en un momento o lugar inadecuados. Debido a que originan una nueva va-

Recuadro 3-1. Los orígenes de la diversidad genética

Aunque en general la replicación del ADN se realiza con gran fidelidad, sí que se producen errores espontáneos llamados *mutaciones*. Las mutaciones pueden ser consecuencia de daños en las bases purínicas y pirimidínicas, errores durante el proceso de replicación del ADN, y recombinaciones que se producen entre cromosomas no homólogos por errores en el entrecruzamiento genético durante la meiosis. Son estas mutaciones las que dan origen a los polimorfismos genéticos.

La tasa de mutaciones espontáneas es baja. Sin embargo, la frecuencia de mutaciones aumenta mucho cuando el organismo resulta expuesto a mutágenos químicos o radiación ionizante. Los mutágenos químicos tienden a inducir *mutaciones puntuales* que suponen la modificación de un solo par de bases o la delección de unos pocos pares de bases. Por el contrario, las radiaciones ionizantes pueden inducir grandes inserciones, deleciones o translocaciones. Tanto las mutaciones espontáneas como inducidas pueden causar variaciones en la estructura de la proteína codificada por el gen (como en la mutación dominante) a una disminución parcial de la función o expresión de los genes (caso de las mutaciones recesivas).

Las variaciones en un único par de bases suponen uno de los tres tipos siguientes de mutaciones: 1) *mutación de sentido erróneo*, donde la mutación puntual provoca que un aminoácido sea sustituido por otro en una proteína; 2) *mutación sin sentido*, en la que un codón de la región codificadora es sustituido por un codón finalizador (triplete), lo que se traduce en un producto proteico acortado (truncado); o 3) *mutación de la pauta de lectura*, en la que pequeñas inserciones o deleciones cambian la pauta de lectura, lo que produce una proteína truncada o anormal.

Las mutaciones en gran escala o macrolesiones implican variaciones en la estructura cromosómica que pueden afectar a la función de muchos genes contiguos. Estas mutaciones comprenden reordenamientos de genes con adición o deleción de material *(inversión)*, *duplicación* de genes en un cromosoma o el intercambio genético entre segmentos del ADN. A veces se producen grandes deleciones de muchos genes. Aunque estas mutaciones suelen ser letales si están presentes en las dos copias de un gen (homocigotos letales), pueden producir fenotipos en el estado heterocigoto (como la deleción relacionada con retraso mental asociado a tumor de Wilms). La translocación cromosómica puede causar también la fusión entre cromosomas diferentes (no homólogos).

riante de la proteína, quizá tóxica, o un patrón nuevo de expresión en el organismo, a menudo se designa a las mutaciones dominantes como mutaciones de *ganancia de función*. Algunas mutaciones dominantes generan un producto proteico inactivo que, sin embargo, puede interferir en la función de la proteína natural, lo que se traduce en una pérdida completa de la función del gen. Estas mutaciones se denominan *mutaciones negativas dominantes*.

Si un fenotipo mutante sólo se expresa cuando los dos alelos de un gen tienen una mutación (es decir, sólo los individuos homocigotos para el alelo mutantes representan el fenotipo), se dice que la mutación o el rasgo fenotípico son *recesivos*. Las mutaciones recesivas suelen ser el resultado de la pérdida o reducción de cantidad de una proteína funcional. Por ello, las mutaciones recesivas son con frecuencia mutaciones de *pérdida de función*. La razón por la que es necesario que los dos alelos sean defectuosos para que un fenotipo resulte evidente es que una reducción del 50 % de la mayoría de las proteínas (como la mayoría de las enzimas) no suele provocar problemas graves (o incluso detectables) en la función celular.

El genotipo es un determinante importante de la conducta humana

Con independencia del trabajo de Mendel, Francis Galton comenzó a aplicar la genética a la conducta humana en 1896. En su libro «*Hereditary genius*» Galton proponía que los parientes de sujetos superdotados tenían más probabilidades de lo que predice el azar de estar dotados de similares capacidades: cuanto más estrecha sea la relación de parentesco, mayor será la incidencia de estos sujetos talentosos.

Después de la observación inicial de Galton, los estudios genéticos de la conducta y la patología humanas se han basado ampliamente en el análisis de parentesco. Los parientes comparten grados diversos de información genética y se clasifican como de primer grado (progenitores, hermanos e hijos), de segundo grado (abuelos, nietos, sobrinos y hermanastros), de tercer grado (primos hermanos), etc., dependiendo del número de pasos o, de forma más precisa, el número de generaciones (fenómenos meióticos) que separan a los miembros del árbol genealógico.

A pesar del carácter no controlado del estudio inicial, Galton figura entre los primeros en abordar la interacción entre la herencia (naturaleza) y el ambiente (crianza) en la determinación de la conducta. Galton era perfectamente consciente de que los parientes de sujetos eminentes también comparten ventajas sociales, educativas y económicas, y que estos factores ambientales pueden explicar igualmente la correlación entre el prestigio y la relación familiar. Por ello, se dedicó a la tarea de evaluar con mayor precisión las contribuciones relativas de los factores hereditarios y ambientales a los rasgos de la conducta. En 1883 introdujo la idea del estudio de gemelos, un método que aún hoy día sigue siendo una estrategia fundamental para evaluar la importancia de los genes y el ambiente en los rasgos conductuales complejos.

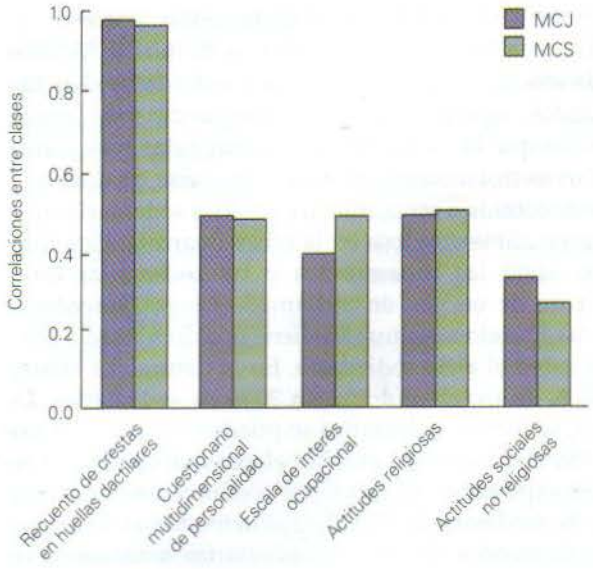


Figura 3-3. Correlaciones entre gemelos monocigotos criados juntos (MCJ) y separados (MCS) respecto a sus características fisiológicas, rasgos de personalidad, intereses y actitudes. La puntuación cero representa ausencia de correlación, el resultado promedio de dos miembros de la población elegidos al azar, mientras que un resultado de 1.0 representa la correlación perfecta. El recuento de crestas en las huellas dactilares, que no se espera que esté sometido a una influencia ambiental significativa, es prácticamente idéntico en parejas de gemelos MCJ y MCS. Otras características, en las que se prevé una mayor influencia ambiental, no guardan una correlación tan estrecha en cada clase. Aunque las correlaciones entre estas características son escasas, los resultados de los MCJ y MCS son similares. Las correlaciones en la escala multidimensional de la personalidad y las actitudes religiosas son prácticamente idénticas en los dos grupos, lo que sugiere una influencia genética importante, aunque no necesariamente predominante, entre los dos grupos. Las correlaciones en la escala de intereses ocupacionales y en la escala de actitudes sociales no religiosas difieren más en los dos grupos. (Basada en Bouchard y cols, 1990.)

Los gemelos idénticos son monocigotos; desarrollan un único cigoto que se divide en dos poco después de la fecundación. Por el contrario, los gemelos bivitelinos son dicigotos, es decir, se desarrollan a partir de dos huevos fecundados diferentes. Por lo tanto, los gemelos dicigóticos, como los hermanos normales, comparten en promedio la mitad de su información genética. Las comparaciones sistemáticas entre parejas de gemelos homo- y dicigotos pueden emplearse para evaluar la importancia de los genes en un determinado rasgo. Si los gemelos idénticos tienden a ser más similares (concordantes) que los gemelos dicigotos, el rasgo es atribuible, por lo menos en parte, a los genes.

Se corroboran los resultados obtenidos en estos estudios en gemelos analizando gemelos idénticos que han sido separados en etapas tempranas de la vida y se han criado en hogares diferentes. A pesar de diferencias a veces muy notables en su ambiente, estos gemelos comparten un número notable de rasgos conductuales que normalmente consideramos característicos de la individualidad, como son intereses intelectuales, religiosos y profesionales (Figs. 3-3 y 3-4). Las similitudes de conducta entre gemelos idénticos que han sido separados son atribuibles en parte a los genes, aunque también pueden desempeñar un papel importante los factores ambientales. En general, los estudios de gemelos refuerzan la idea de

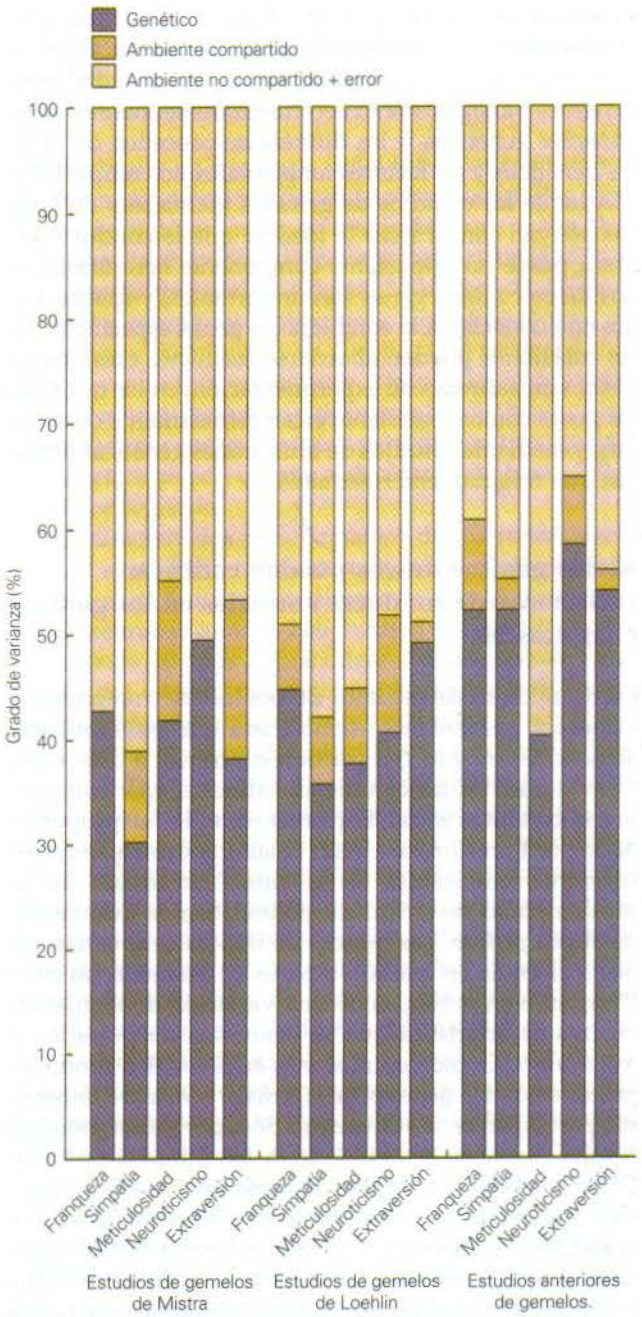


Figura 3-4. Variaciones de la personalidad en estudios de gemelos. Las unidades expresan el grado de varianza que explican diversos factores genéticos y ambientales (Basado en Bouchard, 1994.)

que la conducta humana se configura por factores genéticos, pero no refutan el papel de las influencias ambientales, cuya existencia es clara.

La contribución ambiental a los rasgos de conducta se divide en componentes *compartidos* y *no compartidos*. Las influencias compartidas, como las prácticas de crianza o los ingresos económicos, pueden ser el sustrato de similitudes fenotípicas entre los miembros de la familia. Por el contrario, las influencias no compartidas, como las relaciones con los compañeros de colegio, pueden crear diferencias entre los miembros de la misma familia. Como se verá más adelante, las semejanzas de personalidad entre parientes biológicos se deben fundamentalmente a componentes genéticos, y las diferencias proceden de factores genéticos y de factores ambientales no compartidos.

Aunque los estudios de gemelos idénticos y de familias apoyan con firmeza la idea de que la conducta humana posee un importante componente hereditario, no nos dicen cuántos genes son importantes, y mucho menos cómo afectan a la conducta los genes específicos. Estas cuestiones pueden abordarse mediante estudios genéticos en animales de experimentación, en los que tanto los genes como el ambiente están estrictamente controlados, y mediante estudios de mutaciones genéticas humanas que originan enfermedades.

Alelos génicos únicos pueden codificar variaciones de conducta normales en los gusanos y las moscas

Cierto número de estudios de poblaciones naturales de moscas y gusanos han demostrado que polimorfismos alélicos en un solo gen pueden contribuir a diferencias individuales en las conductas naturales, que comprenden la conducta social. El primer ejemplo fue proporcionado por Ron Kondoka y sus colaboradores, quienes encontraron variaciones en el ritmo circadiano de las moscas como resultado de polimorfismos moleculares en el gen *período*. Las moscas de tipo natural varían respecto al grado en que son capaces de mantener su ritmo circadiano en presencia de una variación de temperatura, una característica que se denomina *compensación de temperatura*. Como veremos más adelante, los productos proteicos de los genes *period (período)* y *timeless (intemporal)* participan en la autorregulación, por retroacción, que resulta crucial en la regulación de los ritmos circadianos. El gen *per* tiene una región de repetición de treonina-glicina que es polimorfa en cuanto a su longitud. Dos de las variantes principales (con 17 repeticiones y con 20 repeticiones) se encuentran en Europa a lo largo de una clina norte-sur. Las moscas con repeticiones largas son más capaces de compensar las variaciones de temperatura que aquellas con repeticiones cortas.

Un segundo ejemplo de estas diferencias individuales fue descrito por Marta Sokolowski y sus colaboradores al examinar la variación natural en la conducta que dirige la búsqueda de alimento de las larvas de mosca. Algunas larvas son trotamundos y otras son sedentarias. Las trotamundos siguen caminos de búsqueda más largos, mientras que las sedentarias emplean rutas más cortas. Las larvas trotamundos tienden a moverse de unas parcelas de comida a otras, mientras que las sedentarias permanecen alimentándose en la misma parcela. Esta diferencia entre las trotamundos y las sedentarias es el resultado de un gen único llamado *forager (buscador de comida)*. El alelo trotamundos tiene una dominancia completa sobre el alelo sedentario. En la naturaleza existen un 70 % de trotamundos y un 30 % de sedentarias. De hecho, las larvas sedentarias se pueden convertir en trotamundos expresando en ellas el gen que codifica el fenotipo explorador. El gen *forager* codifica una proteincinasa dependiente de cGMP cuya actividad es mayor en las trotamundos que en las sedentarias naturales o las mutantes sendentarias, lo que sugiere que la proteincinasa puede estar regulada de diferente manera en las dos variantes naturales.

Los genes individuales pueden explicar incluso diferencias en la conducta social normal. Estudiando las cepas naturales del gusano nematodo *Caenorhabditis elegans* recogidos en diversos lugares de todo el mundo, Jonathan Hodgkin y Tabitha Doniath observaron que, cuando se cultivaban en placas de Petri sembradas de *Escherichia coli*, estos aislamientos naturales se distribuían por la superficie del agar de dos maneras. La mitad de las cepas se dispersaba de forma homogénea por la parcela de bacterias, mientras que las otras cepas formaban espontáneamente grandes agregados densos llamados *grupos*. Este agrupamiento surge, al menos en parte, de la interacción entre los gusanos de grupo. Mario deBono y Cornelia Bargmann advirtieron que esto era el reflejo de diferencias individuales en la conducta social. Denominaron a las cepas que se dispersan *solitarias* y a las que se agrupan, *sociables*.

Bargmann y deBono han identificado variantes naturales de la conducta de los gusanos que se alimentan de *E. coli* en una placa de Petri. Algunos gusanos son buscadores de comida solitarios, que se mueven por la comida y se alimentan solos, mientras que otros son buscadores sociales que se agregan sobre la comida mientras se alimentan. Más del 50 % de los buscadores de comida sociales se encuentran en grupo, mientras que menos del 2 % de los buscadores solitarios se encuentran en grupo. Los gusanos sociales pueden agregarse debido a la presencia de un estímulo que les atrae mutuamente, todavía no identificado.

DeBono y Bargmann reunieron cepas sociales de gusanos que surgieron de rastreos de mutagénesis en cepas solitarias de varios laboratorios y observaron que la mutación codifica un gen que se parece al receptor de neuropéptido Y, un receptor acoplado a la proteína G ubicuo e importante para la alimentación en los mamíferos. El análisis genético de cepas normales de referencia mostró que la diferencia entre las cepas sociales y solitarias se

debía a la sustitución de un único aminoácido en un bucle citoplásmico del gen del receptor de neuropéptido Y. Los neuropéptidos se encuentran en el cerebro junto a moléculas pequeñas convencionales, y a menudo participan en la regulación de respuestas a lo largo de períodos prolongados. Debido a que los receptores de neuropéptido Y se asocian a la alimentación y al apetito en mamíferos, se plantea la interesante posibilidad de que péptidos estrechamente relacionados puedan controlar las conductas de búsqueda de comida y de alimentación en diversos organismos divergentes desde el punto de vista evolutivo.

Las mutaciones de genes únicos pueden afectar a diversas conductas en las moscas

La influencia de los genes en la conducta se puede examinar de forma más rigurosa en animales simples, como *Drosophila*, la mosca de la fruta. Las mutaciones de genes individuales en *Drosophila* producen anomalías de la conducta aprendida e innata, como el cortejo y los ritmos circadianos. Además, las mutaciones que afectan a aspectos específicos de la conducta son fáciles de inducir en las moscas (Recuadro 3-2).

El análisis genético de la conducta de las moscas tiene su origen en los programas de detección sistemática de conducta realizados en la década de los años 70 por Seymour Benzer y colaboradores. Estos programas detectaron y aislaron mutaciones que afectan a los ritmos circadianos (diarios), la conducta de cortejo, el movimiento, la percepción visual y la memoria. Las poderosas técnicas de la genética molecular de *Drosophila* han permitido a los investigadores identificar esos genes y caracterizar cómo actúan sus productos proteicos. Aquí nos vamos a centrar en una clase de genes aislados por Benzer, los que afectan a los ritmos circadianos. En el Capítulo 63 consideraremos los genes de *Drosophila* que afectan a la memoria.

Muchos aspectos de la fisiología animal y la conducta fluctúan siguiendo ciclos rítmicos. La mayoría de estos ritmos sigue un período circadiano; otros siguen períodos más cortos (ultradianos). Se piensa que los relojes circadianos poseen una ventaja adaptativa importante. Por ejemplo, proporcionan un medio de anticipar el amanecer y, por lo tanto, coordinar las funciones fisiológicas con las condiciones ambientales. Los ritmos circadianos afectan a todo, desde la actividad locomotriz hasta el estado de ánimo, y desempeñan un papel importante en la biología de la motivación (véase Capítulo 51). Dada la ubicuidad de estos relojes en los animales (e incluso los hongos) los avances experimentales en los invertebrados deben ayudar a conocer mejor las conductas circadianas humanas.

Los relojes poseen tres características principales. Primero, el núcleo del reloj es un *oscilador* intrínseco que adapta su ritmo a las variaciones del ciclo día-noche a lo largo de todo el año. Esta regulación se logra fundamentalmente a través de varias *señales impulsadas por la luz* transmitidas por el ojo al cerebro, donde las señales actúan a su vez sobre el oscilador. En tercer lugar, existe una serie de *vías de salida* desde el oscilador que controlan las conductas específicas, como el sueño y la vigilia, y la actividad locomotriz.

Se han aislado en varios organismos mutaciones que alteran los ritmos biológicos. Los mayores conocimientos respecto al oscilador se han obtenido a partir de estudios de dos genes de *Drosophila*, el gen *period (per; período)*, identificado originalmente por Benzer y colaboradores, y el gen *timeless (tim; intemporal)*, descubierto recientemente. Los genes *period* y *timeless* parecen dedicados casi exclusivamente al control de los ritmos. Incluso cuando son eliminados, el organismo no padece otros defectos importantes.

Las mutaciones del gen *per* o *tim* afectan a los ritmos circadianos de la actividad locomotora y la eclosión (es decir la salida del adulto de la crisálida). Los mutantes *per* arrítmicos no muestran ritmos discernibles en ninguna de estas conductas. Un alelo *per* de día largo produce ciclos de 28 horas tanto en la actividad locomotriz como en la eclosión, mientras que dos alelos *per* de día corto acortan el ciclo (a 19 horas) en un caso y a 16 horas en el otro; véase Fig. 3-6).

¿Cómo se mantienen en hora los genes *per* y *tim?* La respuesta a este interrogante ha comenzado a surgir de los estudios genéticos y moleculares de estos dos genes y sus productos. Se cree que PER y TIM, los productos proteicos de los genes *per* y *tim*, actúan como lanzadera entre el núcleo y el citoplasma, regulando la expresión de genes diana, incluso de sí mismos. Como resultado, la síntesis y acumulación de los ARN que codifican PER y TIM siguen un ciclo circadiano.

Para que funcionen las proteínas, PER se ha de ligar a TIM (Fig. 3-7). Ambos genes se transcriben por la mañana y sus ARNm se acumulan a lo largo del día, durante el cual los productos proteicos no parecen funcionar. Un paso esencial de la regulación de este ciclo es la degradación de la proteína TIM inducida por la luz. Durante el día se transcribe el ARN de *tim*, pero el nivel de proteína TIM permanece bajo por su gran velocidad de degradación. En ausencia de TIM, PER no funciona. El resultado es que no se forman complejos de TIM y PER. Después del ocaso, cuando aumentan los niveles de TIM y PER, las dos proteínas se unen entre sí, volviéndose funcionales, y penetran en el núcleo, donde inhiben la transcripción de sus propios genes, así como de otros genes diana no identificados. La consecuencia es que los niveles de ARNm de *per* y *tim* disminuyen y que la posterior expresión de proteína decrece. Por la mañana los niveles de proteína PER y TIM han disminuido lo suficiente como para dejar de reprimir la transcripción.

El hallazgo de que los transcritos de *per* y *tim* son regulados por retroacción negativa suscita el interrogante de por qué las proteínas PER y TIM no reprimen de forma

Recuadro 3-2. Introducción de transgenes en moscas y ratones

Los genes se pueden manipular en los ratones inyectando ADN en el núcleo de óvulos recién fecundados (Fig. 3-5). En algunos de los huevos inyectados, el nuevo gen, o transgén, se incorpora al azar en un lugar de uno de los cromosomas y, como el embrión está en una fase unicelular, el gen incorporado se replica y aparece en todas —o casi todas— las células del animal, incluida la línea germinal.

La forma más fácil de detectar la incorporación del gen es inyectar simultáneamente el gen marcador de producción de pigmento en un huevo obtenido de una cepa albina. Los ratones con manchas de piel pigmentada indican el éxito de la expresión del ADN. La presencia del transgén se confirma estudiando una muestra del ADN de los individuos que han recibido la inyección.

En las moscas se utiliza una estrategia similar. No es necesario inyectar el ADN directamente en el núcleo debido a que el vector empleado, denominado *elemento P*, es capaz de incorporarse a los núcleos de las células germinales en el momento en que se forman las primeras células en el embrión. El desarrollo y la función del sistema nervioso de las moscas se pueden alterar empleando promotores de expresión ubicua, como el promotor del golpe de calor inducible *hsp70* en *Drosophila*. Se pueden obtener patrones más específicos de expresión en células cerebrales empleando secuencias promotoras y facilitadoras de genes específicos de un tipo celular.

Los transgenes pueden ser genes naturales que rescatan un fenotipo mutante o genes nuevos «de diseño» que impulsan la expresión de un gen en nuevas localizaciones o elaboran un producto génico alterado específicamente.

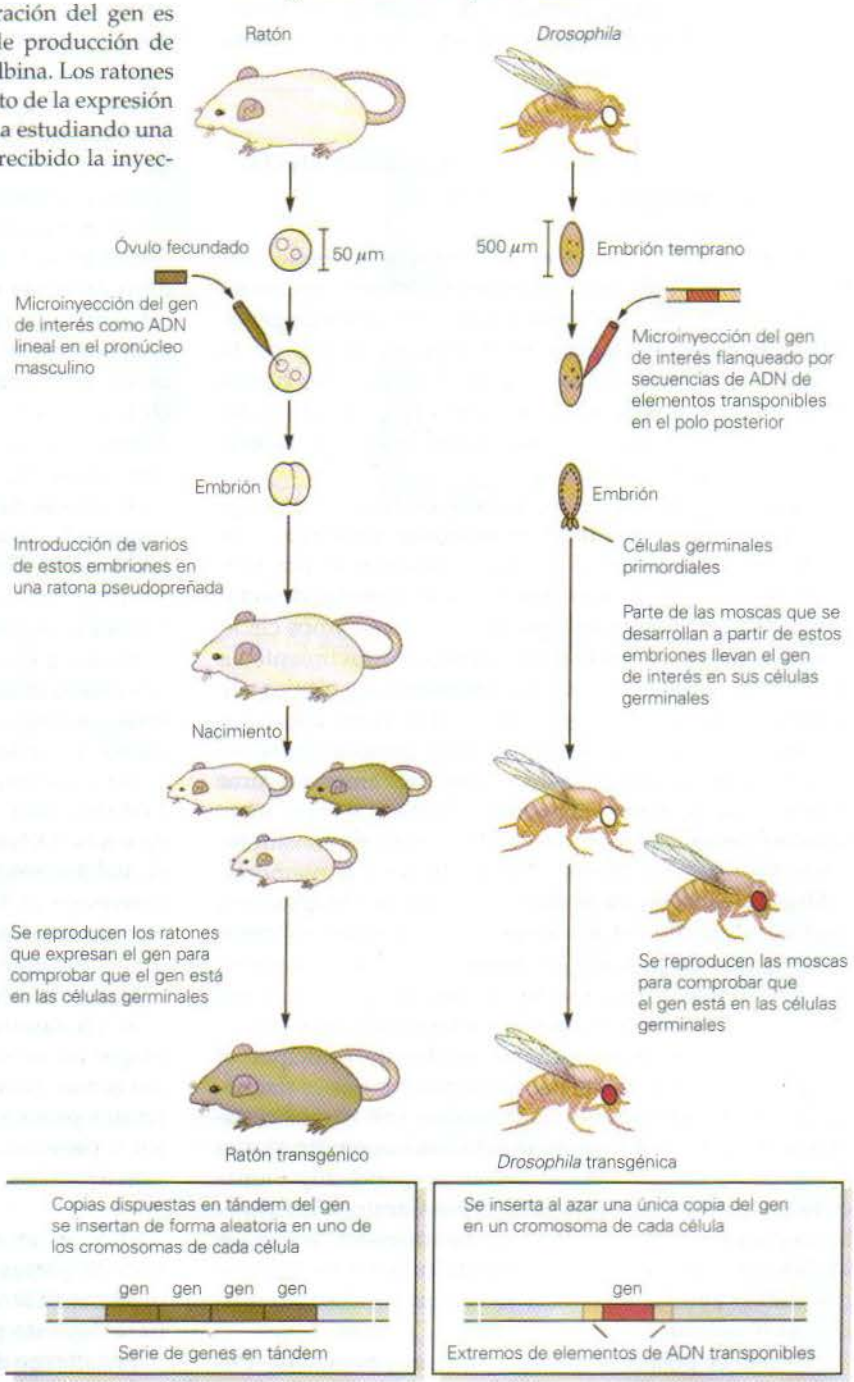


Figura 3-5. Procedimientos habituales para producir ratones y moscas transgénicos. Aquí, el gen inyectado en el ratón causa un cambio del color de la piel, mientras que el inyectado en la mosca modifica el color del ojo. En algunos animales transgénicos de ambas especies el ADN se inserta en lugares diferentes del cromosoma en distintas células). (Tomado de Alberts y cols., 1994.)

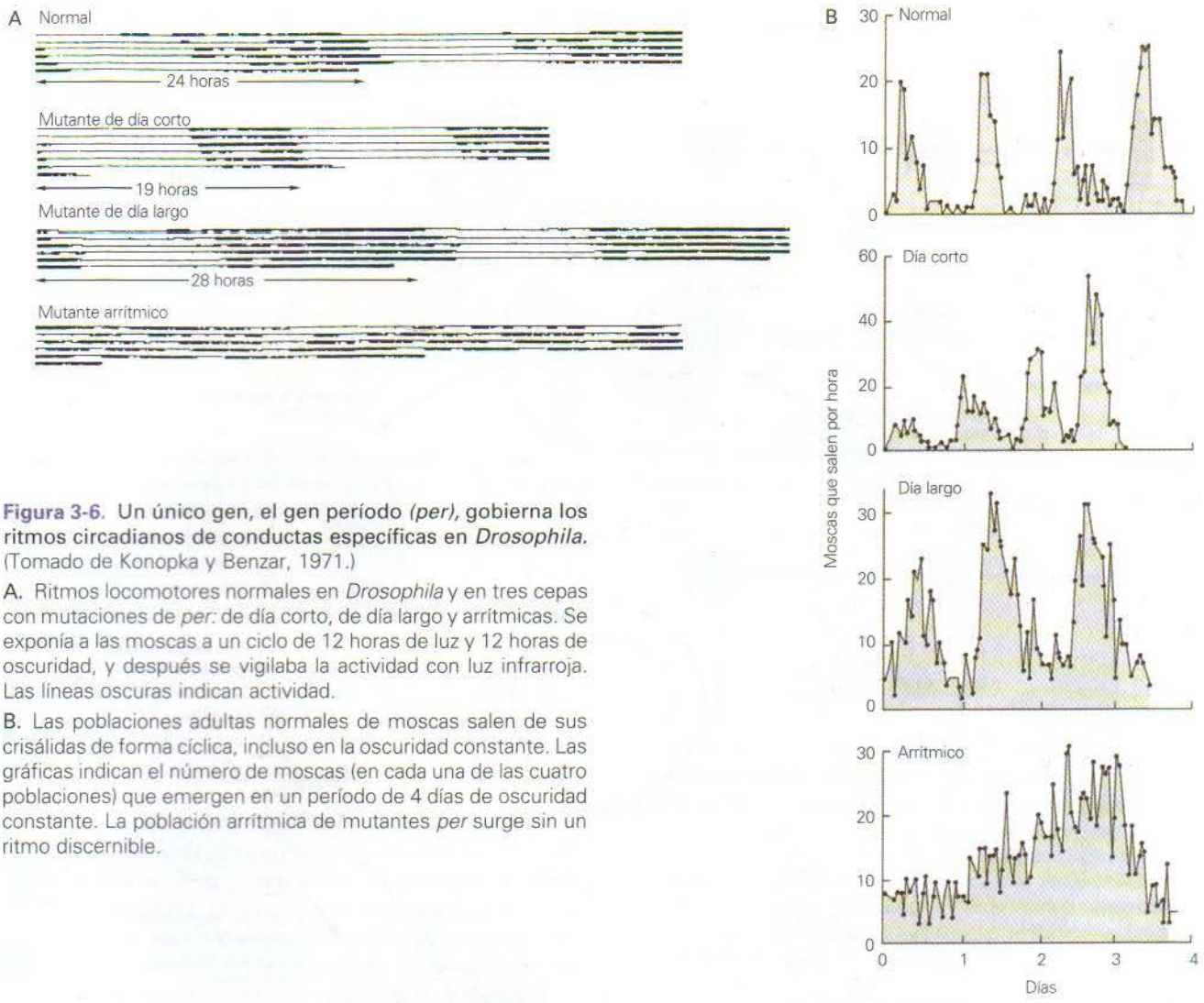


Figura 3-6. Un único gen, el gen período *(per)*, gobierna los ritmos circadianos de conductas específicas en *Drosophila*. (Tomado de Konopka y Benzar, 1971.)

A. Ritmos locomotores normales en *Drosophila* y en tres cepas con mutaciones de *per:* de día corto, de día largo y arrítmicas. Se exponía a las moscas a un ciclo de 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, y después se vigilaba la actividad con luz infrarroja. Las líneas oscuras indican actividad.

B. Las poblaciones adultas normales de moscas salen de sus crisálidas de forma cíclica, incluso en la oscuridad constante. Las gráficas indican el número de moscas (en cada una de las cuatro poblaciones) que emergen en un período de 4 días de oscuridad constante. La población arrítmica de mutantes *per* surge sin un ritmo discernible.

inmediata su propia expresión. La respuesta radica en que llevan un retraso incorporado de la acumulación y translocación de las proteínas al núcleo. La proteína PER no se puede acumular hasta que exista la suficiente proteína TIM para unirse a ella y estabilizarla. Por otra parte, la proteína TIM es incapaz de entrar en el núcleo si no está unida a PER. Por lo tanto, el mantenimiento preciso del horario depende de un ciclo oscilante de expresión génica e inactivación por retroacción negativa.

¿Qué significado tiene esto respecto a los mecanismos de las moscas de ciclo normal y corto? En los mutantes *per* de día largo (28 horas), parece estar disminuida la afinidad de las proteínas PER para TIM. Por lo tanto, no se puede producir la unión hasta que las dos proteínas alcanzan niveles mayores, lo que determina un retraso en la penetración del complejo PER-TIM en el núcleo, que por ello amplía tanto el período de cada ciclo.

Es probable que los mecanismos que controlan los ritmos circadianos en otros organismos sean en principio similares a los mecanismos que controlan el ritmo de los genes *per* y *tim* en *Drosophila*. En los mamíferos, los ritmos circadianos de la conducta se gobiernan por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo (véase Capítulo 47). Debido a que la conducta circadiana de los ratones es precisa, es fácil poner en marcha pruebas genéticas de detección sistemática de mutaciones que modifican la conducta circadiana. Joseph Takahashi se aprovechó de la regularidad de esta conducta para realizar una prueba de detección sistemática de mutagénesis química. Mediante este procedimiento identificó una mutación autosómica dominante que denominó *clock (reloj)*. Los ratones homocigotos para la mutación *clock* mostraban períodos circadianos extremadamente largos seguidos de una pérdida completa del ritmo circadiano cuando eran sometidos a oscuridad constante (Fig. 3.8). Por lo tanto, el gen *clock* parece regular dos propiedades fundamentales del ritmo circadiano en ratones: el propio período circadiano y la persistencia del ritmo circadiano.

Dado que no se han observado defectos anatómicos en la mutación *clock*, el gen *clock* parece codificar una proteí-

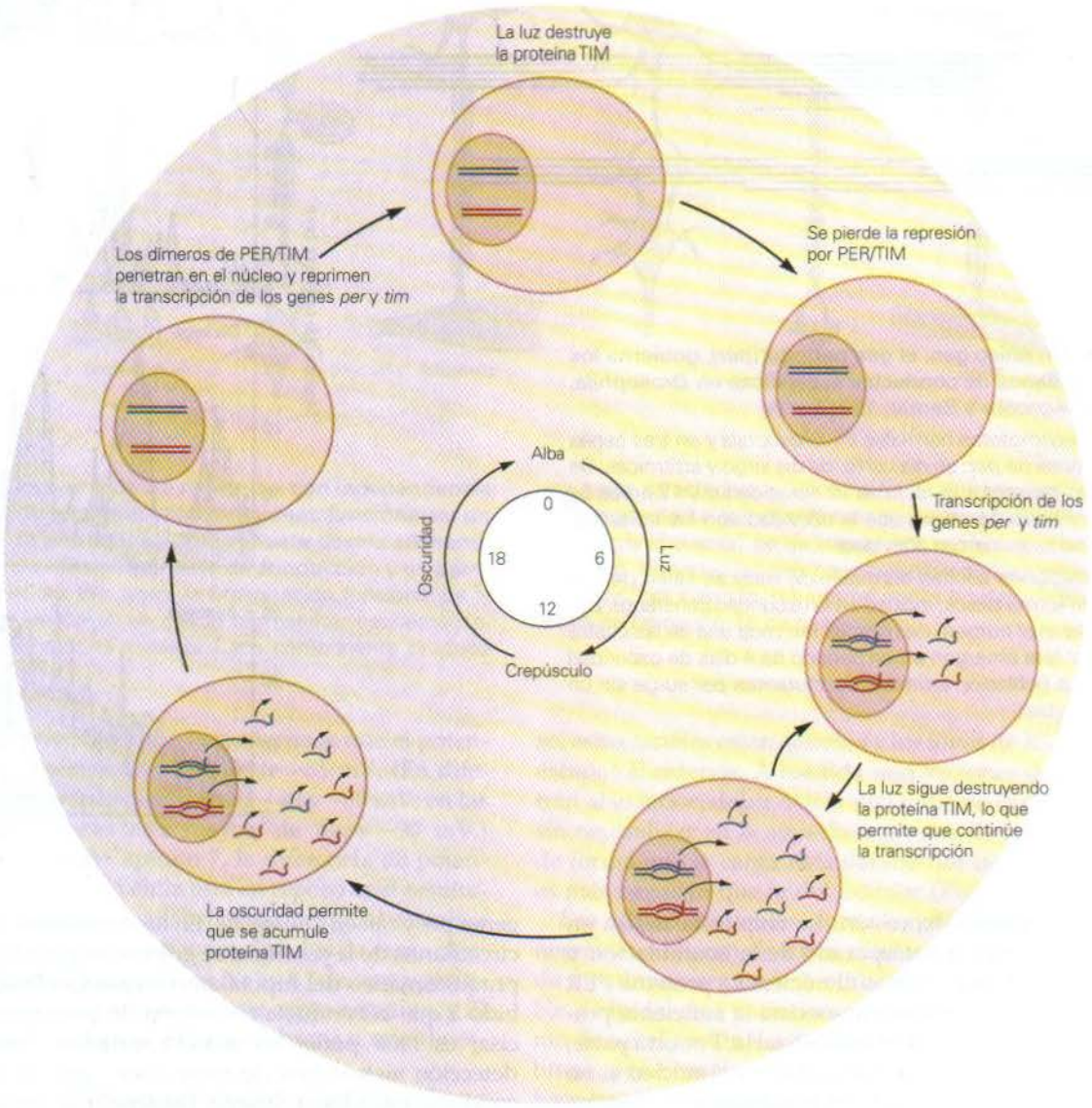


Figura 3-7. La degradación de la proteína TIM dependiente de la luz establece el control circadiano de los biorritmos en *Drosophila*. Los genes que controlan el reloj circadiano están regulados por dos proteínas nucleares, PER y TIM, que se acumulan lentamente y después se unen entre sí para formar dímeros. La dimerización de PER y TIM es necesaria para que el complejo penetre en el núcleo e interrumpa la transcripción de los genes diana, comprendiendo los propios genes de PER y TIM. Durante las horas diurnas la proteína TIM se degrada por la luz; por lo tanto, PER no puede penetrar en el núcleo y persiste la transcripción de los genes diana (comprendidos los genes *per* y *tim*). En la oscuridad, la proteína TIM deja de degradarse, y los dímeros PER-TIM penetran en el núcleo, donde reprimen la transcripción de los genes diana. De esta forma, el ciclo día-noche regula la expresión de genes que controlan la función biológica (Adaptado de Barinaga, 1996.)

na específica y esencial para el ritmo circadiano en el ratón. Cuando se clonó el gen, se advirtió que codifica un factor de transcripción, probablemente implicado en la regulación básica de genes importantes para el ritmo circadiano. Resulta de una importancia especial el hecho de que uno de los dominios de la proteína «clock» (el dominio PAS) también se encuentre en PER. Esto plantea la interesante posibilidad de que la proteína clock se una e interaccione con una proteína del ratón homóloga a PER. En la actualidad, se han identificado y relacionado con el control de los ritmos circadianos muchos genes de mamíferos relacionados con *clock*.

Defectos de genes únicos pueden tener profundos efectos sobre las conductas complejas en los ratones

El empleo de técnicas genéticas químicas para identificar mutantes de los ritmos circadianos en ratones subraya la importancia de este mamífero experimental en los estudios genéticos de la conducta. Los estudios genéticos de la conducta de los ratones comienzan a esclarecer el sustrato genético de algunos trastornos del comportamiento humano. Aquí analizaremos las pruebas existentes de la base genética de tres trastornos: la obesidad, la impulsividad y las alteraciones de la motivación.

Las mutaciones del gen que codifica la leptina afectan a la conducta alimentaria

El hecho de que un individuo esté delgado, obeso o en situación intermedia depende en gran medida del equilibrio entre la cantidad de alimento consumido y la energía gastada, un equilibrio gobernado tanto por factores psicológicos como fisiológicos. Los estudios genéticos de ratones obesos han proporcionado la mayor información sobre los factores fisiológicos que regulan la conducta de toma de alimentos.

La clonación física y la caracterización de la región en torno a una mutación espontánea causante de obesidad en el cromosoma 6 del ratón condujo a la identificación del cromosoma *obeso (ob)* de ratón y a un gen humano muy conservado (homólogo). El gen *ob* del ratón codifica la proteína leptina, una pequeña proteína de 145 aminoácidos que se expresa de forma selectiva en el tejido adiposo y se libera a la circulación. La leptina contribuye a los mecanismos homeostáticos que permiten que un animal mantenga su peso dentro del 5 % de su peso normal durante la mayor parte de su vida. En condiciones normales, la cantidad de leptina segregada refleja la masa total del tejido adiposo. Cuando disminuye el tejido adiposo, disminuyen los niveles de leptina y el animal come más; cuando aumenta el tejido adiposo, la leptina aumenta y el animal come menos. Los ratones con mutaciones homocigotas del gen *ob* carecen de leptina circulante. Esta ausencia determina una acusada obesidad en estos animales mutantes. Sin embargo, cuando se administra leptina exógena, tanto la toma de alimentos como el peso corporal disminuyen de forma espectacular.

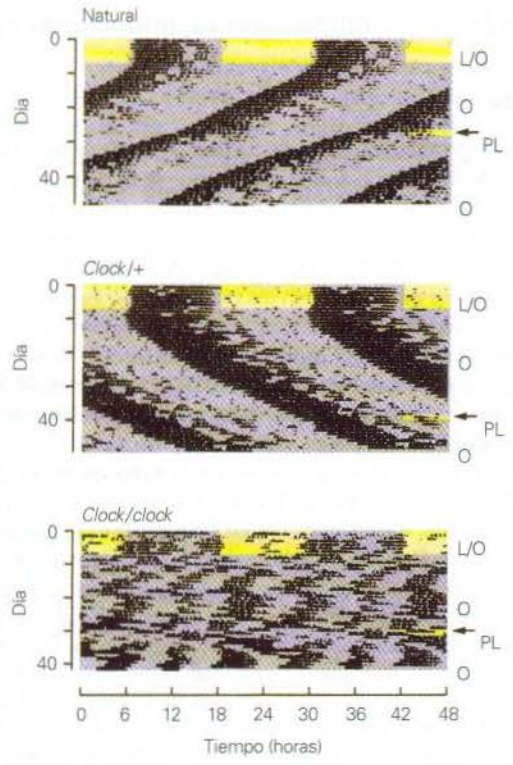


Figura 3-8. Registros de actividad locomotriz en ratones con mutaciones *clock*. Los registros muestran períodos de rueda de traslación en tres estirpes. Se mantuvo a todos los animales en un ciclo de luz-oscuridad (**L/O**) de 12 horas durante los primeros 7 días, y después se les transfirió a la oscuridad constante (**D**). Después recibieron un pulso de luz (**PL**) de 6 horas para reiniciar el ritmo. El ritmo de actividad del ratón natural tenía un período de 23.1 horas. El período del ratón heterocigoto *clock/+* era de 24.9. El homocigoto *clock/clock* experimentaba una pérdida absoluta del ritmo circadiano al ser transferido a la oscuridad constante y expresa un ritmo transitorio de 28.4 horas después del pulso de luz (Tomado de Takahashi y cols., 1994.)

Un receptor de leptina, llamado OB-R, codifica una proteína relacionada con un componente de ciertos receptores de citocinas que activan factores de transcripción específicos. En el hipotálamo, la parte del encéfalo que controla el apetito y la toma de alimentos (Capítulo 32), existe un alto nivel de expresión de este receptor. El gen que codifica OB-R se encuentra en la misma región del cromosoma del ratón que el gen *diabético* (*db*). Esto tiene interés porque con frecuencia la obesidad y la diabetes están ligadas en el ser humano. De hecho, los ratones *db/db* son también obesos y su fenotipo es similar al de los ratones con un gen *ob* mutante. Además, existen pruebas convincentes que indican que el gen *db* codifica el receptor de la leptina.

Recuadro 3-3. Producción de mutaciones en moscas y ratones

Moscas

El análisis genético de la conducta de *Drosophila* se basa en estudios conductuales con animales a los que se han inducido mutaciones en los genes. Inicialmente, las mutaciones experimentales en *Drosophila* se originaban mediante mutagénesis inducida por radiación. Sin embargo, este método genera deleciones o reordenamientos a gran escala en los cromosomas; es frecuente que se afecten varios genes, incluso cuando el objetivo son deleciones pequeñas, y resulta difícil la caracterización molecular de los genes importantes. Por el contrario, el etil-metanosulfonato (EMS) induce mutaciones puntuales y así facilita la caracterización de mutaciones en loci específicos.

Muchas mutaciones espontáneas y reordenamientos cromosómicos se producen por elementos transponibles. El tipo más útil de elementos transponibles en *Drosophila* es el elemento P. Los elementos P codifican una enzima transposasa que media la movilización del elemento y un producto represor que bloquea la transposición. Los elementos P se han convertido en instrumentos importantes para el moderno genetista de *Drosophila*.

En una de las técnicas, se emplean elementos P para aislar mutaciones aisladas en cualquier gen de *Drosophila* de interés. El investigador realiza una detección sistemática de mutantes del gen en la progenie de cepas de *Drosophila* portadoras de elementos P y aquellas en que éstos están ausentes. Se producen nuevas mutaciones por transposición de un elemento P a un gen. Después se construye un vector con un elemento P insertado. Este vector se emplea como sonda para aislar segmentos de ADN que contienen elementos P; los elementos insertados en el gen de interés se encuentran en un subconjunto de estos segmentos. Después se puede clonar y estudiar el gen.

Ratones

Los avances más recientes en la manipulación molecular de genes de mamíferos han permitido el reemplazamiento *in situ* de un gen normal conocido por una versión mutante. El proceso de generar una cepa de ratones mutantes implica dos manipulaciones independientes: el reemplazamiento de un gen en un cromosoma por una recombinación homóloga en una línea celular especial conocida como células madre embrionarias (Fig. 3.9), y la subsiguiente incorporación de esta línea celular modificada a la población de células germinales del embrión.

En primer lugar, es necesario clonar el gen de interés. El gen se somete a mutación y después se introduce un marcador selec-

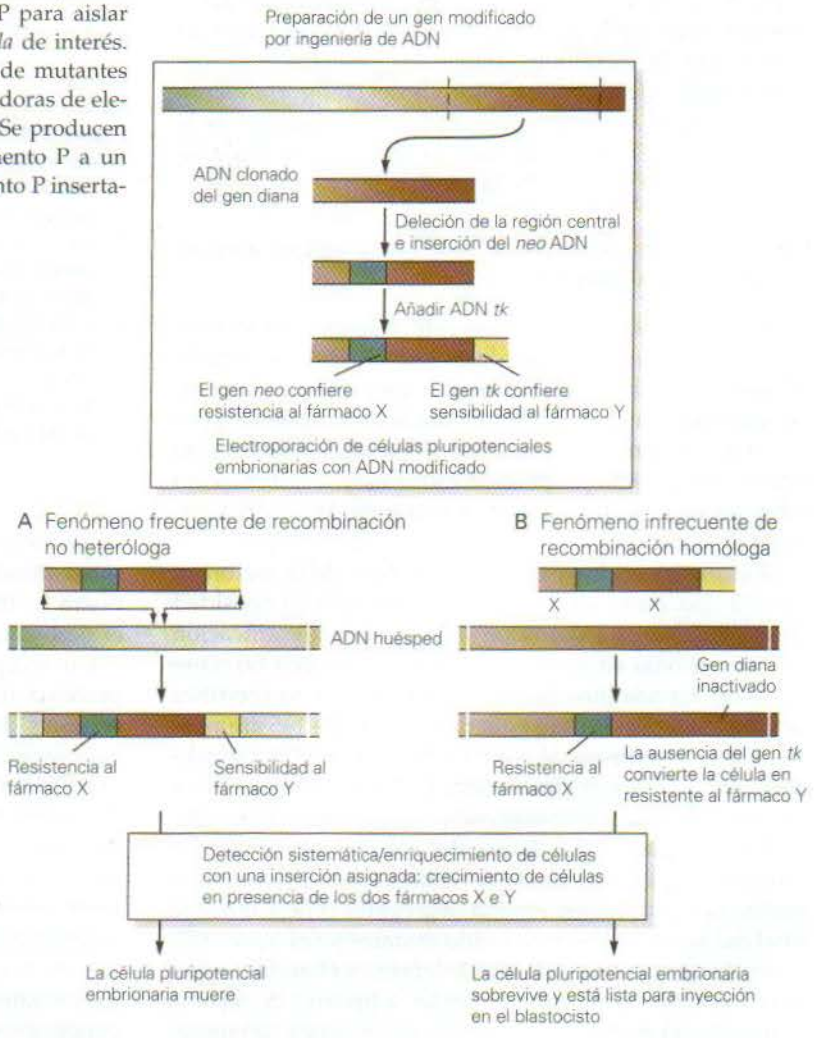


Figura 3-9. La recombinación homóloga controlada es el primer paso en la creación de ratones mutantes. El ADN clonado del gen de ratón que se ha de mutar se modifica por ingeniería genética de forma que contenga un gen bacteriano, *neo*. La integración de *neo* en el cromosoma del ratón determina que las células del ratón sean resistentes a fármacos que de otro modo resultarían letales para las células (fármaco X). También se añade un gen vírico, *tk*, unido a un extremo del ADN del ratón. La integración de *tk* en un cromosoma de ratón provoca que las células sean sensibles a un fármaco diferente (fármaco Y). (Adaptado de Alberts y cols, 1994.)

A. La mayoría de las inserciones se producen en lugares al azar del cromosoma del ratón, y éstas casi siempre comprenden ambos extremos del fragmento de ADN obtenido por ingeniería genética. Se obtienen colonias en las que la recombinación homóloga ha incorporado el centro del fragmento del ADN obtenido por ingeniería genética sin los extremos, seleccionando las raras células de ratón que crecen en presencia de los dos fármacos.

B. La mayoría de las células que crecen en presencia de los dos fármacos serán portadoras de la sustitución génica deseada.

cionable, habitualmente un gen de farmacorresistencia, en el fragmento mutado. Después se realiza una transfección del gen alterado a células pluripotenciales embrionarias, y se aíslan clones de células que incorporan el gen mutado. Para identificar un clon en el que se ha integrado el gen mutado en el lugar homólogo (normal) en lugar de en cualquier otro sitio al azar se analizan muestras de ADN de cada clon.

Una vez obtenido un clon adecuado, las células se inyectan en un embrión de ratón en fase de blastocisto (3-4 días después de la fecundación), cuando el embrión consta aproximadamente de 100 células. Estos embriones se reintroducen después en una hembra que ha sido preparada para la implantación con hormonas, y se permite que llegue a término. Las células pluripotenciales embrionarias tienen la capacidad de participar en todos los aspectos del desarrollo en el ratón, incluida la línea germinal. Por tanto, las células inyectadas se pueden convertir en células germinales y propagar a la siguiente generación el gen alterado.

Dado que las células pluripotenciales incorporadas se mezclan generalmente en otros tejidos aparte de en la línea germinal, se puede estudiar su presencia cuando nace el embrión que ha recibido la inyección. Inicialmente, esto puede hacerse empleando una línea de células pluripotenciales de una cepa de ratón con un color de piel diferente que el de la cepa empleada para obtener el embrión. La descendencia mezclada (*mosaico*) parece tener un color de piel moteado. Esta progenie se aparea después para determinar si algunas células pluripotenciales se han convertido en germinales. Si es así, la progenie llevará el gen alterado en uno de sus cromosomas, detectable por el análisis de muestras de ADN de cada uno de los descendientes. Cuando se aparean entre sí los individuos heterocigotos, la cuarta parte de la progenie serán mutantes homocigotos. Esta técnica se ha empleado para generar mutaciones en varios genes cruciales para el desarrollo o la función del sistema nervioso.

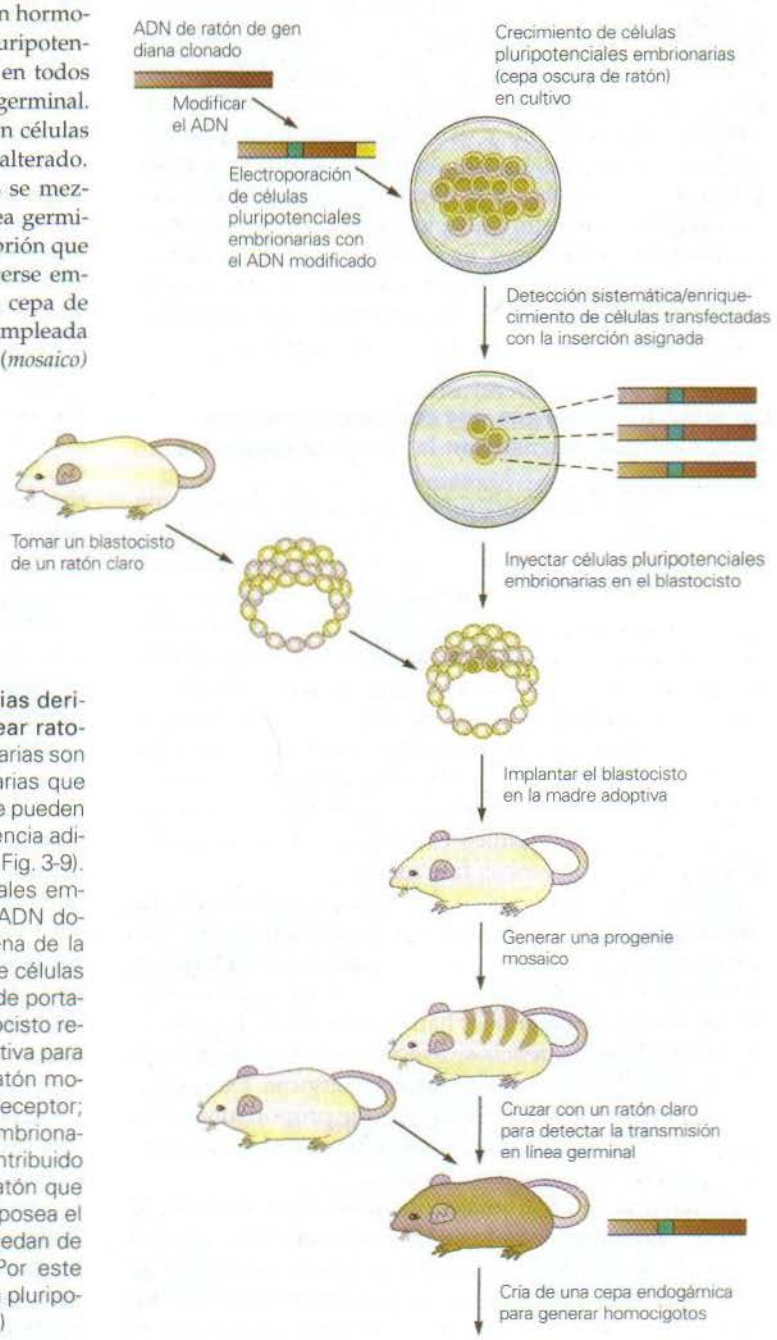


Figura 3-10. Las células pluripotenciales embrionarias derivadas de blastocistos de ratón se emplean para crear ratones transgénicos. Las células pluripotenciales embrionarias son transfectadas con ADN alterado. Las células embrionarias que tienen integrado un transgén de un determinado rasgo se pueden seleccionar empleando un donante que lleve una secuencia adicional, por ejemplo un gen de farmacorresistencia (véase Fig. 3-9). Una alternativa es estudiar en las células pluripotenciales embrionarias transfectadas el éxito de la integración del ADN donante empleando la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Después de obtener una población de células pluripotenciales embrionarias con una gran proporción de portadoras del marcador, se inyectan las células en un blastocisto receptor. Este blastocisto se implanta en una madre adoptiva para generar un ratón mosaico. Algunos de los tejidos del ratón mosaico serán derivados de las células del blastocisto receptor; otros tejidos derivarán de las células pluripotenciales embrionarias inyectadas. Para determinar si estas últimas han contribuido a la línea germinal, se cruza el ratón mosaico con un ratón que carece del rasgo donante. Cualquier descendiente que posea el rasgo tiene que derivar de células germinales que procedan de las células pluripotenciales embrionarias inyectadas. Por este procedimiento se genera un ratón completo de la célula pluripotencial embrionaria alterada (Adaptado de Lewin, 1994.)

¿Hasta qué punto esclarecen la patología humana estos estudios en ratones? La mayoría de los seres humanos obesos no tienen déficit de niveles de ARNm o proteína de leptina, y de hecho producen niveles más elevados que los individuos no obesos. Por tanto, es probable que la obesidad humana no refleje una falta de leptina sino una incapacidad para responder a niveles normales o altos de leptina. La incapacidad para responder a la leptina podría deberse a mutaciones del receptor de la leptina o la de moléculas que interaccionan con este receptor.

La leptina puede afectar a la conducta alimentaria regulando la expresión de neuropéptidos y neurotransmisores en células hipotalámicas. Las lesiones del hipotálamo afectan al peso corporal. Por ejemplo, la ablación del hipotálamo ventromedial y del núcleo arqueado provoca obesidad. La administración de leptina disminuye notablemente la biosíntesis y la liberación del neuropéptido Y, un péptido que estimula la toma de alimentos cuando se administra a roedores. Es evidente que, como hemos analizado anteriormente, el vínculo entre el neuropéptido Y y la toma de alimentos parece conservado, en términos generales, entre *C. elegans* y el ser humano.

Las mutaciones del gen que codifica un receptor serotoninérgico intensifican la conducta impulsiva

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es una monoamina que sirve como neurotransmisor en el cerebro. Se piensa que el nivel de serotonina es bajo en la depresión. Como veremos más adelante (Capítulo 44), las neuronas que sintetizan serotonina están agrupadas en varios núcleos del tronco encefálico, de los cuales los más importantes son los *núcleos del rafe*. Sus axones se proyectan hacia varias regiones del encéfalo, y de forma notable hacia la corteza cerebral. Las neuronas que sintetizan serotonina regulan la actividad de las neuronas corticales y subcorticales de diversas maneras, activando diferentes subtipos de receptores: algunos excitadores, algunos inhibidores, y otros, con ambas funciones.

Debido a la acción sobre diferentes receptores, se ha relacionado a la serotonina con la regulación de los estados de ánimo, como la depresión, la ansiedad, la toma de alimentos y la violencia impulsiva (véase Capítulo 61). Varios estudios en animales han mostrado que la conducta agresiva con frecuencia se asocia a una disminución de la actividad de las neuronas serotoninérgicas. Estos estudios tienen un interés especial, porque proporcionan una visión de cómo interaccionan los factores sociales y genéticos para modificar la conducta.

La mayoría de los animales, incluido el ser humano, se vuelven agresivos cuando se les amenaza, como cuando se invade su territorio, se ataca a su prole o se impide su relación sexual. La importancia de la transmisión serotoninérgica en la conducta agresiva se pone claramente de manifiesto en estudios con ratones en los que se ha practicado una ablación del gen del receptor 1B de serotonina por deleción dirigida (Recuadro 3-3). Cuando se aíslan ratones que carecen del receptor 1B de serotonina durante cuatro semanas y después se les expone a un ratón natural, son mucho más agresivos que los ratones naturales en condiciones similares. Los ratones mutantes atacan mucho más rápidamente a los intrusos que los ratones naturales o que aquellos que sólo carecen de una copia del gen del receptor 1B de serotonina, y el número e intensidad de los ataques es significativamente superior que el de los ratones naturales. Por lo tanto, el receptor 1B de la serotonina desempeña un papel intermediario importante en la conducta agresiva de los ratones.

Se ha involucrado a la actividad de la serotonina como un factor biológico importante, entre otros, para determinar el umbral de violencia. Las personas con antecedentes de conducta agresiva impulsiva (y de suicidio), y las cepas de ratones que muestran más agresividad, tienen concentraciones bajas de serotonina en el cerebro. La inhibición de la síntesis de serotonina o la destrucción de neuronas serotoninérgicas aumentan la agresividad en ratones y monos. Finalmente, ciertos agonistas de la serotonina que actúan sobre el receptor 1B inhiben la agresión.

En los seres humanos, se piensa que una serie de agentes sociales estresantes, como el maltrato social o sexual en la niñez, disminuyen los umbrales biológicos de la violencia, entre otros el nivel de serotonina del cerebro. De hecho, los monos macho criados en aislamiento tienen niveles bajos de serotonina en su cerebro, lo que demuestra que tanto los factores ambientales como los genéticos pueden converger para influir en el metabolismo de la serotonina.

Sin embargo, la relación entre los niveles de serotonina y la agresión en los seres humanos no es sencilla. Esta complejidad se muestra de forma evidente en estudios de una familia holandesa que transmite una forma de retraso mental ligada al cromosoma X. Catorce de los varones afectados tienen antecedentes de conducta impulsiva que incluye incendios provocados, violaciones e intentos de homicidio. Cada uno de estos varones es portador de una mutación puntual en el gen que codifica la monoamino oxidasa A, una de las enzimas principales del metabolismo de las monoaminas. Esta clase de neurotransmisores comprende la serotonina, la noradrenalina y la dopamina (véanse Capítulos 60 y 61). La mutación provocaba aparentemente un *aumento* de los niveles de serotonina; sin embargo, las personas afectadas mostraban un incremento de la impulsividad. Por lo tanto, la relación entre serotonina y agresión no es simplemente que la serotonina baja cause agresividad y el aumento placidez. Tanto los aumentos *como* las disminuciones de la serotonina pueden facilitar la agresividad. Estos hallazgos sugieren, de un modo que no resulta sorprendente, que en los seres humanos la relación entre la serotonina y un rasgo complejo, como la agresividad, puede ser bastante sutil. Finalmente, aunque las monoaminas, y en especial la serotonina, pueden resultar importantes en la conducta agresiva, otros sistemas de transmisores afec-

tan también a esta conducta, como era de esperar en un rasgo conductual complejo.

La deleción de un gen que codifica una enzima importante para la producción de dopamina altera la conducta locomotora y la motivación

La dopamina, como la serotonina, es un importante transmisor monoaminérgico del sistema nervioso central. La mayoría de las neuronas dopaminérgicas tienen sus cuerpos celulares en la sustancia negra, mientras que sus axones se proyectan hacia el cuerpo estriado. Se ha implicado a las neuronas dopaminérgicas en la regulación de la conducta motora, la degeneración de las neuronas dopaminérgicas es el sustrato de la enfermedad de Parkinson, un trastorno debilitante del movimiento. Se piensa que otras vías dopaminérgicas regulan conductas motivadas. La disfunción de esas vías puede contribuir a la esquizofrenia (véase Capítulo 60).

La función del sistema dopaminérgico en la conducta de los mamíferos se ha estudiado tradicionalmente mediante técnicas farmacológicas. Sin embargo, recientemente se han aplicado técnicas de inactivación génica. En una serie de experimentos se bloqueó la capacidad de las neuronas para sintetizar dopamina inactivando selectivamente el gen que codifica la tirosina hidroxilasa, una de las enzimas más importantes en la síntesis de dopamina. Los ratones deficitarios en dopamina nacieron, empezaron a mamar, y crecieron normalmente durante unas dos semanas, y después se volvieron inactivos, eran incapaces de comer o beber y murieron poco tiempo después. Sin embargo, la administración diaria de L-DOPA, el producto de la tirosina hidroxilasa, restablecía la alimentación normal y producía un aumento de la actividad.

La dopamina se elimina de la sinapsis por un transportador de dopamina de gran afinidad. En ratones mutantes con déficit de este transportador, la cantidad de dopamina extracelular es 100 veces mayor de lo normal. Los ratones mutantes muestran una locomoción espontánea y excesiva similar a la que se obtiene en ratones normales en los que se bloquea farmacológicamente el transportador de dopamina (por ejemplo, con un psicoestimulante como la cocaína).

Genes únicos son factores esenciales en ciertos rasgos conductuales humanos

Las mutaciones en el receptor de dopamina pueden influir en la conducta buscadora de novedades

Como hemos visto, los estudios de gemelos idénticos sugieren que algunas características de la personalidad tienen un importante componente hereditario, pero en ningún caso se ha demostrado rigurosamente este hallazgo identificando un gen específico. Un candidato fascinante es la conducta buscadora de novedades, que se caracteriza por risa o excitación ante estímulos novedosos. Las personas con puntuaciones altas en pruebas sobre la conducta de búsqueda tienden a ser impulsivas, exploradoras, volubles, irascibles y extravagantes. A menudo hacen cosas buscando emociones, en contraposición a quienes piensan las cosas antes de tomar una decisión.

Los estudios en gemelos sugieren que la conducta de búsqueda de novedades se hereda aproximadamente en un 40 %. Un componente importante (aproximadamente el 10 % del componente genético) parece deberse al polimorfismo de un único gen, el gen que codifica el receptor D4 de la dopamina. La dopamina participa en la conducta exploradora y de búsqueda de placer. Existen al menos cinco receptores conocidos de dopamina, denominados D1 a D5 (Capítulo 60). El receptor D4 se expresa en el hipotálamo y en las zonas límbicas del cerebro relacionadas con las emociones.

En general, la secuencia de codificación de los receptores de dopamina está muy conservada (como las secuencias de codificación de otros receptores de transmisores químicos), y son muy raros los polimorfismos. Sin embargo, se ha encontrado un polimorfismo interesante en el receptor D4. Una forma del gen, denominada forma corta, tiene una secuencia del ADN de 48 pares de bases en uno de sus dominios citoplásmicos. Por el contrario, la forma larga del receptor D4 posee varias repeticiones en este dominio. Además, las formas larga y corta del receptor parecen tener propiedades de señalización ligeramente diferentes en respuesta a la dopamina. Parece que estas ligeras diferencias en la forma larga del receptor guardan relación con la búsqueda de novedades.

Las mutaciones en los genes de las opsinas influyen en la percepción de los colores

La visión de los colores es uno de los pocos casos en que la percepción humana normal puede explicarse a nivel molecular. Se han empleado técnicas de clonación molecular para identificar y clonar los genes que codifican los pigmentos rojo, verde y azul que realizan la transducción de las diferentes longitudes de onda de la luz (véase Capítulo 29). Los defectos en uno o más genes que codifican pigmentos rojos y verdes llevan a grados diversos de daltonismo.

Los genes de los pigmentos rojo y verde están dispuestos en línea, próximos uno a otro, en el cromosoma X, y sólo difieren en un residuo de aminoácido de cada 20. Debido a esta organización en tándem y a la similitud de la secuencia, es frecuente el entrecruzamiento entre los genes del pigmento rojo y verde, lo que determina reordenamientos génicos[2]. La anomalía resultante en ambos genes explica el origen de muchos casos de daltonismo.

[2] Este reordenamiento génico es el resultado del entrecruzamiento desigual entre los cromosomas X de una mujer. Este entrecruzamiento desigual se presenta como un hemicigoto en la descendencia masculina (los genes del cromosoma X del varón se denominan hemicigotos porque sólo existe una copia de ellos.

Recuadro 3-4. Polimorfismos genéticos

Si dos genes están localizados muy próximos entre sí es probable que se hereden juntos. Así, si una anomalía de un gen produce una enfermedad y un marcador próximo codifica un rasgo fenotípico fácil de identificar (como el color del cabello o de los ojos) o un producto génico fácilmente detectable (como una proteína presente en la sangre), las personas que expresan el marcador probablemente también expresen la enfermedad, incluso aun cuando el marcador no tenga nada que ver con ella. Tanto el rasgo fenotípico como la secuencia del ADN del gen varían en la población normal.

En el pasado, se empleaban marcadores genéticos para diferenciar variaciones en las regiones codificadoras de proteínas de los genes, como antígenos de grupo sanguíneo, enzimas y antígenos del complejo de histocompatibilidad. Sin embargo, las secuencias codificadoras sólo suponen entre el 5 y el 10 % del genoma humano total; el 90 al 95 % contiene regiones no codificadoras. En la actualidad, es posible saturar el genoma humano con marcadores que diferencian variaciones que ocurren en secuencias de ADN por lo demás homólogas para todo el genoma (comprendiendo tanto secuencias codificadoras como no codificadoras). Esta amplia cobertura ha facilitado la atribución de la herencia de una enfermedad a una región determinada de un cromosoma concreto.

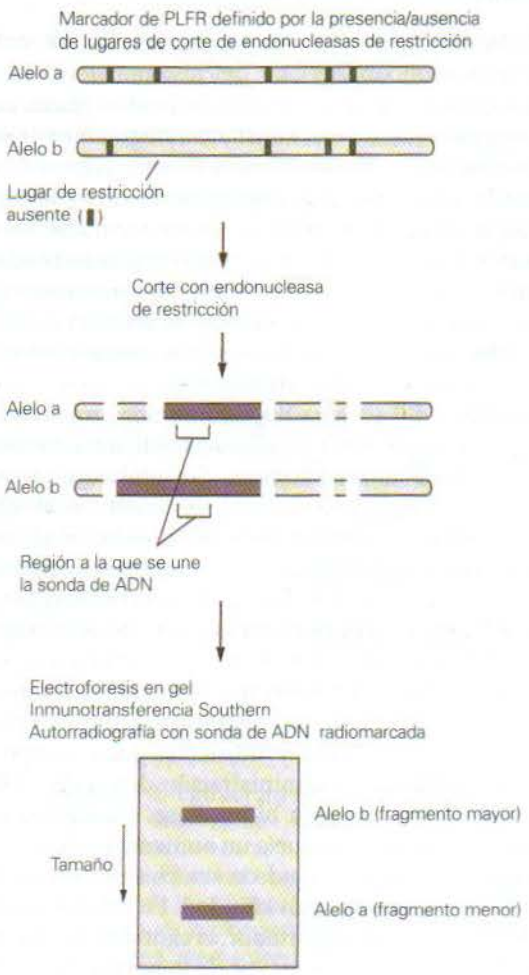


Figura 3-11A. La presencia de un polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR) se puede detectar analizando fragmentos de ADN desdoblados por endonucleasas de restricción, enzimas que cortan en lugares específicos de restricción en secuencias de nucleótidos. En este ejemplo falta un lugar de restricción en el cromosoma *b* que está presente en el cromosoma *a*. El resultado es que al cortar el cromosoma *b* se produce un fragmento de ADN mayor de lo normal en esta región. Después del corte, el ADN de los dos cromosomas se separa, según su tamaño, por electroforesis en gel, y se transfiere a filtros de nailon (en un procedimiento denominado inmunotransferencia Southern). Después, se emplea la autorradiografía para poner de manifiesto el polimorfismo. El fragmento *b* es mayor, y por eso es distinguible del fragmento *a*. (Adaptado de Alberts y cols., 1994.)

Incluso entre personas con una visión normal de los colores, existen diferencias sutiles de la percepción de los colores. Esto es atribuible a polimorfismos del gen del pigmento rojo en los seres humanos. En el 62 % de la población masculina con una visión normal de los colores, el aminoácido 180 es un residuo de serina, mientras que en el 38 % restante es un residuo de alanina. Los efectos de esta diferencia de secuencia se pueden poner de manifiesto en pruebas psicofisiológicas en las que se pide a los sujetos que emparejen la intensidad de una mezcla de luz roja y verde. La intensidad de luz roja necesaria para emparejar con un patrón depende del aminoácido de la posición 180. Debido a que en el sexo femenino existen dos cromosomas X, se divide en tres grupos a las mujeres: homocigotas para Ser 180, homocigotas para Ala 180 y heterocigotas con un fenotipo intermedio. Por tanto, una variación importante de la percepción de los colores en los seres humanos se puede explicar por una pequeña variación en la secuencia codificadora de un solo gen.

La búsqueda de novedades es una variación natural de la conducta humana. El daltonismo es una variación similar en la percepción. Puede resultar molesto para quienes lo tienen, pero sólo interfiere mínimamente en el funcionamiento en la vida y en absoluto en la mortalidad. Estas mutaciones relativamente neutras difieren de forma importante de las mutaciones que producen una enfermedad grave.

Las mutaciones en el gen de la huntingtina producen corea de Huntington

Una de las primeras anomalías complejas de la conducta humana atribuibles a un solo gen es el corea de Hunting-

Un tipo de marcador de ADN, el *polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR)*, se crea por diferencias en la secuencia de ADN en pares de alelos. En un alelo, un lugar de corte de una determinada enzima de restricción (una enzima que corta el ADN sólo en una secuencia de nucleótidos específica) se elimina, o se añade un lugar adicional, mientras que el otro alelo permanece normal. Como resultado, la enzima de restricción origina fragmentos de ADN de diferente longitud en los dos alelos. Estos llamados fragmentos de restricción pueden separarse por electroforesis en gel de agarosa y diferenciarse mediante sondas de ADN específicas (Fig. 3-11A).

Cuando una de estas regiones polimorfas del ADN está estrechamente ligada a un gen determinado, se puede rastrear la herencia del gen siguiendo la herencia de un determinado patrón de los fragmentos de restricción. El método se puede emplear para rastrear genes patógenos (Fig. 3-11 B, C).

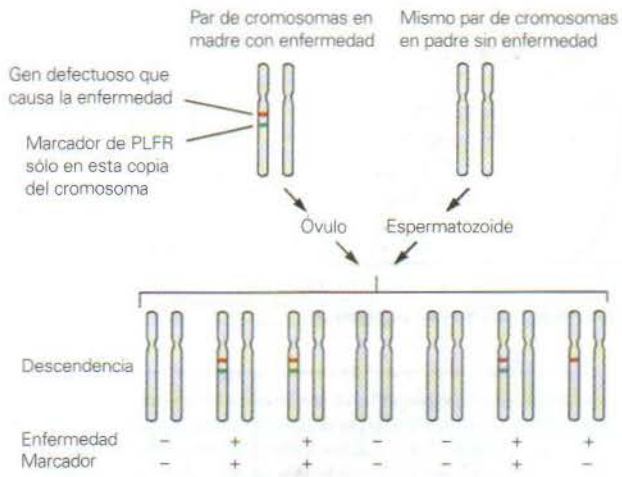


Figura 3-11B. El análisis de ligamiento genético detecta la herencia simultánea de un gen mutante responsable de una enfermedad humana y un marcador de polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (PLFR) próximo. En este ejemplo, el gen responsable de la enfermedad se hereda en cuatro hijos, tres de los cuales heredan simultáneamente el marcador. Así, el gen responsable de la enfermedad tiene una localización próxima al marcador de PLFR en este cromosoma. (Adaptado de Alberts y cols, 1994.)

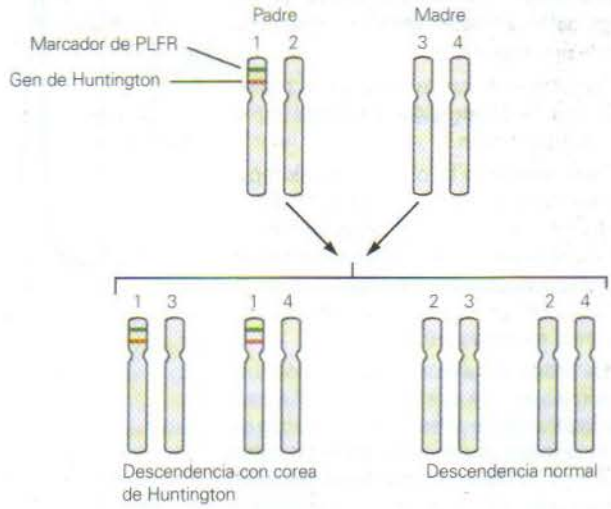


Figura 3-11C. La herencia del gen responsable del corea de Huntington se puede rastrear siguiendo la herencia de una determinada longitud de fragmento de restricción en el cromosoma 4.

ton, una enfermedad degenerativa del sistema nervioso. El corea de Huntington afecta a ambos sexos con una frecuencia de 5 por 100 000. Tiene cuatro características: hereditario, corea (movimientos incesantes, rápidos, entrecortados), deterioro cognitivo (demencia) y muerte 15 ó 20 años después del comienzo de los síntomas. En la mayoría de los pacientes el comienzo de la enfermedad se produce entre el cuarto y el quinto decenio de la vida. Por lo tanto, a menudo ataca a individuos que se han casado y han tenido hijos.

El corea de Huntington implica la muerte de las neuronas en el núcleo caudado, una parte de los ganglios basales que participa en la regulación del movimiento voluntario. Se piensa que la muerte de las neuronas en el núcleo caudado causa el corea. La base del deterioro de las funciones cognitivas y la demencia final está menos clara y se debe a una pérdida de neuronas corticales o bien a una perturbación de la actividad normal en la porción cognitiva de los ganglios basales (véase Capítulo 43). La pérdida selectiva de neuronas en el núcleo caudado puede demostrarse en pacientes vivos mediante técnicas de diagnóstico por imagen.

El corea de Huntington se hereda como un trastorno autosómico dominante y la mutación posee una gran penetrancia[3]. El gen del corea de Huntington se identificó en el cromosoma 4 empleando una técnica basada en marcadores de ADN para localizar en el mapa genético

[3] La penetrancia alude a la frecuencia con que se manifiesta fenotípicamente un rasgo hereditario en los individuos portadores del gen o genes mutantes. Así, el gen del corea de Huntington tiene una penetrancia del 100 %.

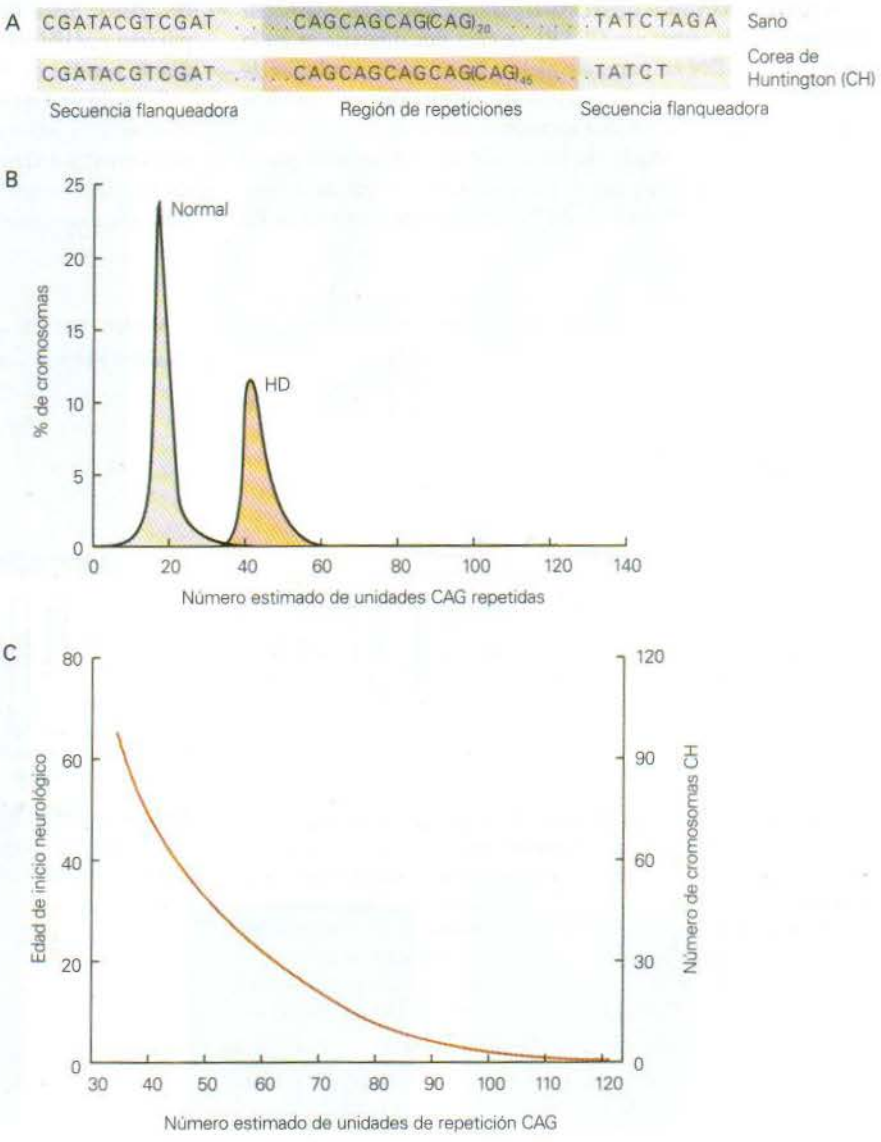


Figura 3-12. La mutación del ADN del corea de Huntington es una repetición de CAG inestable.

A. Secuencia de nucleótidos en la región de la repetición de CAG inestable en el gen de Huntington.

B. Distribución de la longitud de las repeticiones CAG en cromosomas normales y de Huntington. Los porcentajes de cromosomas normales y de CH que contienen diferentes longitudes de repeticiones de CAG (de 6 a 125) están compilados a partir de varios estudios publicados.

C. En todos los alelos de corea de Huntington existe una correlación inversa muy significativa entre la edad de comienzo de los movimientos del corea de Huntington y la longitud de las repeticiones de CAG. (Modificado de Gusella y MacDonald, 1995.)

mutaciones de enfermedades hereditarias en relación con polimorfismos genéticos (Recuadro 3-4). Este gen codifica una proteína de gran tamaño llamada huntingtina, de función aún desconocida.

La forma mutante de la proteína huntingtina contiene una cadena de residuos de glutamina mucho más larga que en la proteína normal. El codón (CAG) que codifica la glutamina se repite entre 19 y 22 veces en el gen normal, pero 48 o más veces en el gen mutante (Fig. 3-12A): Esta expansión tiene como consecuencia unas cadenas anormalmente largas de poliglutamina en la proteína. Se desconoce el número de formas por las que las cadenas anormales de poliglutamina afectan a la función proteica.

Las enfermedades en las que está involucrada la expansión de trinucleótidos tienen una característica adicional: cada generación sucesiva en una familia que alberga el gen mutante manifiesta la enfermedad de forma más grave a una edad más temprana *(anticipación genética)*. Así, un sujeto puede tener un caso leve de corea de Huntington que no se manifestó hasta los 60 años de edad, mientras que su nieto puede presentar síntomas más graves a los 40 años (Fig. 3-12B,C). Esta tendencia se debe a la inestabilidad de la repetición de trinucleótidos expandida. A medida que la repetición se transmite por la línea germinal, el número de repeticiones tiende a aumentar, en especial en la línea paterna. Se cree que estas repeticiones crean estructuras análogas a horquillas de pelo en el ADN que interfieren en su replicación. Cuando las repeticiones alcanzan cierta longitud, las estructuras similares a horquillas se estabilizan, lo que conlleva la persistencia de errores en la replicación y a su vez una mayor expansión de la repetición de trinucleóti-

Cuadro 3-1. Enfermedades neurológicas con participación de repeticiones de trinucleótidos[1]

Enfermedad	Repetición	Longitud de la repetición[2]	Producto génico
Atrofia espinal y bulbar ligada al cromosoma X	CAG	Normal: 11-34 Enfermedad: 40-62	Receptor de andrógeno
Retraso mental con cromosoma X frágil[3]	CGG	Normal: 6 a ~50 Premutacion: 52-200 Enfermedad: 200 a >1000	Proteína FMR-1
Distrofia miotónica[3]	CTG	Normal: 5-30 Premutación: 42-180 Enfermedad: 200 a >1000	Proteincinasa de miotonina
Corea de Huntington	CAG	Normal: 11-34 Enfermedad: 37-121	Huntingtina
Ataxia espinocerebelosa de tipo 1	CAG	Normal: 19-36 Enfermedad: 43-81	Ataxina-1
Retraso mental FRAXE[3]	GCC	Normal: 6-25 Enfermedad: >200	?
Atrofia dentadorúbrica-palidoluisiana	CAG	Normal 7-23 Enfermedad: 49-75	?

[1] En la actualidad se relacionan con la expansión de una repetición de trinucleótido CAG en la región codificadora del gen correspondiente a dichas ocho enfermedades: atrofia muscular espinal y bulbar; corea de Huntington (CH); atrofia dentadorúbrica-palidoluisiana; la ataxia espinocerebelosa de tipo 1; y las ataxias espinocerebelosas 2,3, 6 y 7. Además, se han identificado tres síndromes de cromosoma X frágil, cada uno de ellos asociado a hipermetilación y repeticiones inestables de nucleótidos: FRAXA (CGG); FRAXE (GCC) y FRAXF (GCC). Por cada uno de los genes de FRA la expresión se estingue por expansión y metilación.

[2] Aunque los individuos con longitud de repeticiones dentro del tamaño de «premutación» son fenotípicamente normales, es muy probable que los cromosomas correspondientes se expandan al grupo de «enfermedad» en la siguiente meiosis.

[3] Las expansiones de CGG, CTG y CGG se transcriben en las regiones no codificadoras de los ARNm, mientras que las expansiones GAG asociadas a trastornos neurodegenerativos se traducen en cadenas de glutamina.

(Adaptada de Warren, 1996.)

dos. Las estructuras de poliglutamina parecen afectar a la proteína de una de las maneras siguientes: pueden hacer que la proteína alterada sea destructiva para la célula, produciendo una mutación de ganancia de función, o se pueden unir a otras proteínas necesarias para la función celular normal. En general, las enfermedades por expansión de las repeticiones de trinucleótidos son genéticamente dominantes.

Es llamativo que muchas otras enfermedades hereditarias del sistema nervioso central impliquen expansiones similares de trinucleótidos repetidos en la región codificadora del gen responsable de la enfermedad. Entre estas enfermedades figuran la ataxia de Friedreich de tipo 1, la ataxia espinocerebelosa y ciertas distrofias musculares espinales y bulbares (Cuadro 3-1; Fig. 3-13). Por el contrario, el retraso mental con cromosoma X frágil es una enfermedad recesiva ligada al cromosoma X que implica una repetición de trinucleótidos en la región de control próxima a la región codificadora del gen, lo que lleva a la inactivación del gen FMR (*fragile X mental retardation*). Como en el corea de Huntington, en muchas de estas enfermedades se produce la muerte progresiva de subpoblaciones específicas de neuronas o miocitos.

La mayoría de los rasgos conductuales complejos de los seres humanos son multigénicos

Hasta ahora hemos considerado ejemplos de los efectos sobre la conducta de genes únicos. El análisis genético clásico se centra en rasgos mendelianos, que, como hemos visto, normalmente están determinados por la variabilidad alélica en un único gen. Sin embargo, la mayoría de los rasgos conductuales, así como la mayor parte de las enfermedades genéticas frecuentes, son multigénicos; están determinados por varios genes en interacción con factores ambientales[4].

A diferencia de los rasgos mendelianos de localización única, los rasgos multigénicos no poseen un tipo de herencia sencillo reconocible (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X), y por tanto es difícil analizar las contribuciones relativas de varios genes a un

[4] El término *multigénico* comprende tanto rasgos oligogénicos como poligénicos. Un rasgo o trastorno *oligogénico* está determinado por un pequeño número de genes, cada uno de los cuales contribuye al fenotipo de forma importante. Por el contrario, un rasgo *poligénico* es el resultado de muchos genes, cada uno de ellos con un efecto reducido sobre el fenotipo.

Figura 3-13. Este modelo de un gen que contiene tres exones y dos intrones (la línea azul intermedia) representa la localización y el tipo de expansión de tripletes implicados en ciertas enfermedades neurológicas.

Se encuentran repeticiones de **CGG** en el interior de la región 5' no traducida de los primeros exones de los genes del síndrome del cromosoma X frágil, retraso mental con XE frágil (RM), y sitio 11B frágil. También se encuentran repeticiones **CGG** en dos lugares frágiles, XF y 16A, que no se sabe si están en la proximidad de algún gen y que, como el sitio 11B frágil, no se sabe si originan algún fenotipo patológico. Se encuentran repeticiones de **GAA** en el primer exón del gen *X25* de la ataxia de Friedreich. Ocurren repeticiones de **CAG** en cinco loci responsables de enfermedades neurológicas. Estas repeticiones son regiones codificadoras y así se traducen en el alargamiento de una cadena de poliglutamina normal en sus respectivos productos génicos. Las repeticiones en el síndrome de Haw River están en el mismo locus que las de la atrofia dentadorúbrica-palidoluisiana, y de forma similar implican la expansión de la misma repetición CAG. Se produce una repetición de CTG (CAG en la cadena opuesta) en la región 3' no traducida del exón final de la proteincinasa de la distrofia miotónica. (Adaptada de Warren, 1996.)

rasgo. Sin embargo, el hecho de determinar qué genes contribuyen a los rasgos humanos complejos tiene profundas implicaciones en los cuidados y el tratamiento de la patología humana.

Se piensa que la mayoría de las enfermedades multigénicas comunes, como la diabetes, la cardiopatía isquémica, el asma, la esquizofrenia y la enfermedad maníaco-depresiva, representan diversos trastornos tanto desde el punto de vista etiológico como genético. Por tanto, se cree que alelos mutantes y factores ambientales diferentes producen fenotipos indistinguibles. En una enfermedad multigénica típica, como la diabetes, existen multitud de alelos diferentes (entre 10 y 12 loci diferentes; véase más adelante) distribuidos por toda la población mundial, capaces de contribuir a la enfermedad. En cualquier familia es probable que basten tres o cuatro de estos alelos para producir la enfermedad. De hecho, es posible que cada uno de los alelos que contribuyen a producir una enfermedad multigénica funcione como un polimorfismo normal si se expresa solo, pero que cause enfermedad si se expresa junto a otros alelos sobre un determinado fondo genético. Además, debido a que los gemelos monocigotos con una dotación genética idéntica son a menudo discordantes respecto a los rasgos multigénicos, el papel de los factores no genéticos tiene que ser importante.

La búsqueda de trastornos multigénicos por todo el genoma se ha visto facilitada por varias técnicas. La estrategia más común de localización en el mapa genético es el *análisis de ligamiento*, en el cual se determina el locus de un gen comparando en una familia afectada de la enfermedad en cuestión la herencia del gen mutante con un marcador polimorfo del ADN localizado con precisión en el mapa genético. Un marcador del ADN resulta útil si su localización en el genoma humano es única y se identifican variaciones polimorfas frecuentes según los individuos en ese locus. La herencia ligada de un determinado marcador del ADN con un fenotipo mutante (o enfermedad) sugiere que el marcador y el gen mutante están próximos físicamente en el cromosoma.

Hasta 1980 sólo se podían detectar polimorfismos por diferencias en el comportamiento de la proteína, por ejemplo, por diferencias en la actividad enzimática o en la movilidad electroforética. A principios de los años 80 se hizo evidente que los polimorfismos del ADN son frecuentes en las regiones no codificadoras, que suponen el 90-95 % del ADN. Las variaciones de un solo par de bases que originan variantes son relativamente frecuentes en el genoma humano, hasta 1 por 500 pares de bases, y la mayoría de estas variaciones se dan en regiones no codificadoras. El método de los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción (véase Recuadro 3-4) se emplea para detectar polimorfismos por todo el genoma.

La herencia simultánea de un marcador de ADN y un gen mutante puede producirse al azar, o debido a que los dos loci se recombinan con poca frecuencia durante la meiosis, como resultado directo de su proximidad física. La posibilidad de que dos loci no ligados —por ejemplo, loci de diferentes cromosomas— se hereden juntos es 1/2, y la posibilidad de que se hereden juntos en n hermanos es $(1/2)^n$. Así, si dos loci se heredan juntos en la totalidad de 8 hermanos afectados, las probabilidades en contra de que se trate de un fenómeno al azar serían $(1/2)^8 = 256{:}1$. En la práctica esto es más complicado, y se analiza mejor con programas informáticos que calculan la razón de posibilidades a favor y en contra del ligamiento, considerando diversas cuestiones estadísticas, que generan un valor conocido como puntuación *lod* (logaritmo de las posibilidades). (En términos prácticos, una puntuación lod igual o mayor a 3 indica que las

Recuadro 3-5. Análisis de rasgos multigénicos

El análisis de locus de rasgo cuantitativo (QTL, *quantitative trait locus)* es un método para identificar los múltiples genes que condicionan un único rasgo de conducta. El análisis QTL requiere al menos dos cepas de una especie, cada una de las cuales debe haber sido reproducida endogámicamente hasta que todos los miembros del grupo sean genéticamente idénticos y posean dos conjuntos uniformes de cromosomas. En el ejemplo hipotético descrito aquí (Fig. 3-14) se han criado selectivamente dos razas de ratones agresivos (A) y dóciles (D).

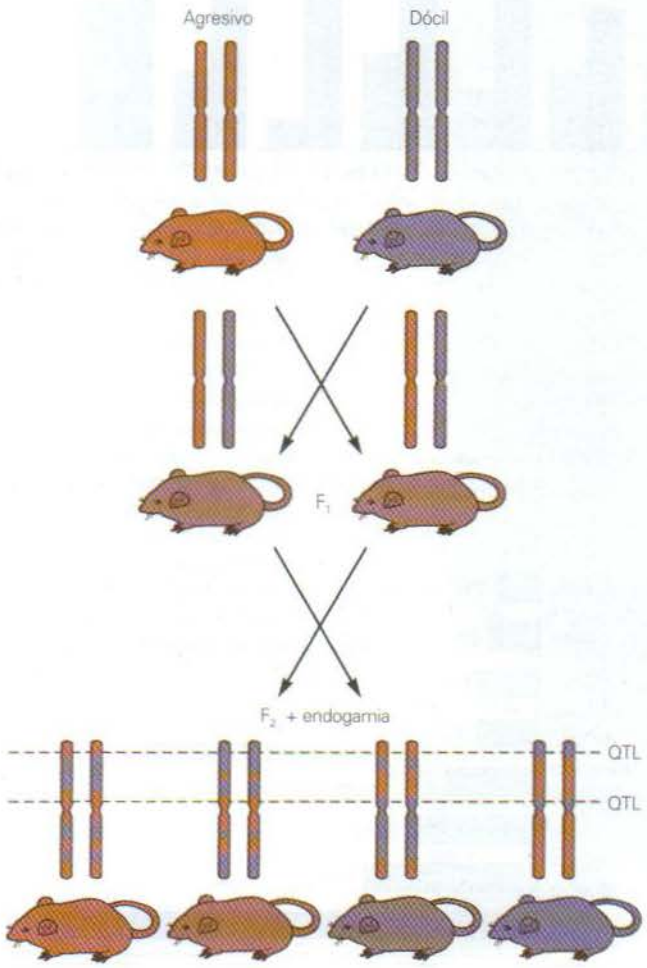


Figura 3-14.

1. Los ratones de tipo A agresivos se unen a ratones dóciles de tipo D, produciendo una primera generación híbrida (F_1) en la que cada ratón posee un conjunto de cromosomas de cada progenitor. En la generación F_1 los cromosomas de las células que producen óvulos y espermatozoides intercambian material. Se recombinan en cada cromosoma segmentos del ADN del padre y de la madre.
2. La generación F_1 se vuelve a unir con ratones tipo D, generando una descendencia con un conjunto de cromosomas recombinantes y un conjunto que es puro D. En cada descendiente el cromosoma recombinante será portador de una mezcla única de genes de ambas cepas originales.
3. Los ratones de la segunda generación presentarán una gama de agresividad, porque la agresividad está determinada por más de un gen y la mezcla de genes en el conjunto del cromosoma recombinante es variable. En la Figura 3-14 los niveles de agresividad en los ratones de la segunda generación están indicados por los distintos colores.
4. Los lugares del genoma que contribuyen a la agresividad se identifican buscando en el ADN de cada ratón marcadores genéticos, hitos dispersos por todo el genoma de los que se sabe que difieren entre las cepas agresivas y dóciles. Cada marcador es examinado para determinar si un ratón ha heredado un tipo A o D.
5. Para cada marcador, se clasifica a los ratones en los que han recibido un ADN de tipo A en ese locus y los que tienen un ADN de tipo D. Después se comparan las puntuaciones de agresividad de los ratones de los dos grupos. Si el grupo de tipo A es significativamente más agresivo que el grupo de tipo D, este marcador representa un QTL que puede contener un gen que contribuya a la agresividad. Dado que cada intervalo QTL contiene muchos genes, se deben emplear otros métodos para encontrar el que condiciona la agresividad.

(Modificado de Barinaga, 1994.)

pruebas de ligamiento entre un marcador génico son significativas. Esto representa unas posibilidades de 20:1 a favor del ligamiento entre los dos loci.)

Un método relacionado de identificar los polimorfismos es caracterizar las repeticiones de secuencia simples mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La construcción de mapas genéticos humanos compuestos de estos marcadores y la aplicación de técnicas semiautomatizadas de detección sistemática han facilitado el análisis de ligamiento. Un gen que contribuye a un rasgo multigénico a menudo se denomina QTL (*quantitative trait locus; locus de rasgo cuantitativo)* para indicar que contribuye a la varianza genética de un determinado rasgo. El análisis de QTL se emplea en la actualidad en ratones y ratas para rastrear los genes que contribuyen a cierto número de conductas (Recuadro 3-5).

El análisis de ligamiento es muy sensible al modelo de transmisión —dominante, recesivo, ligado al cromosoma X y otros— y pierde potencia cuando se aplica a rasgos multigénicos cuya forma de transmisión no se conoce a priori. Por lo tanto, en el estudio de rasgos multigénicos, los investigadores estudiarán a menudo datos de marcadores de ADN por análisis de ligamiento (donde los parámetros genéticos deben especificarse antes del

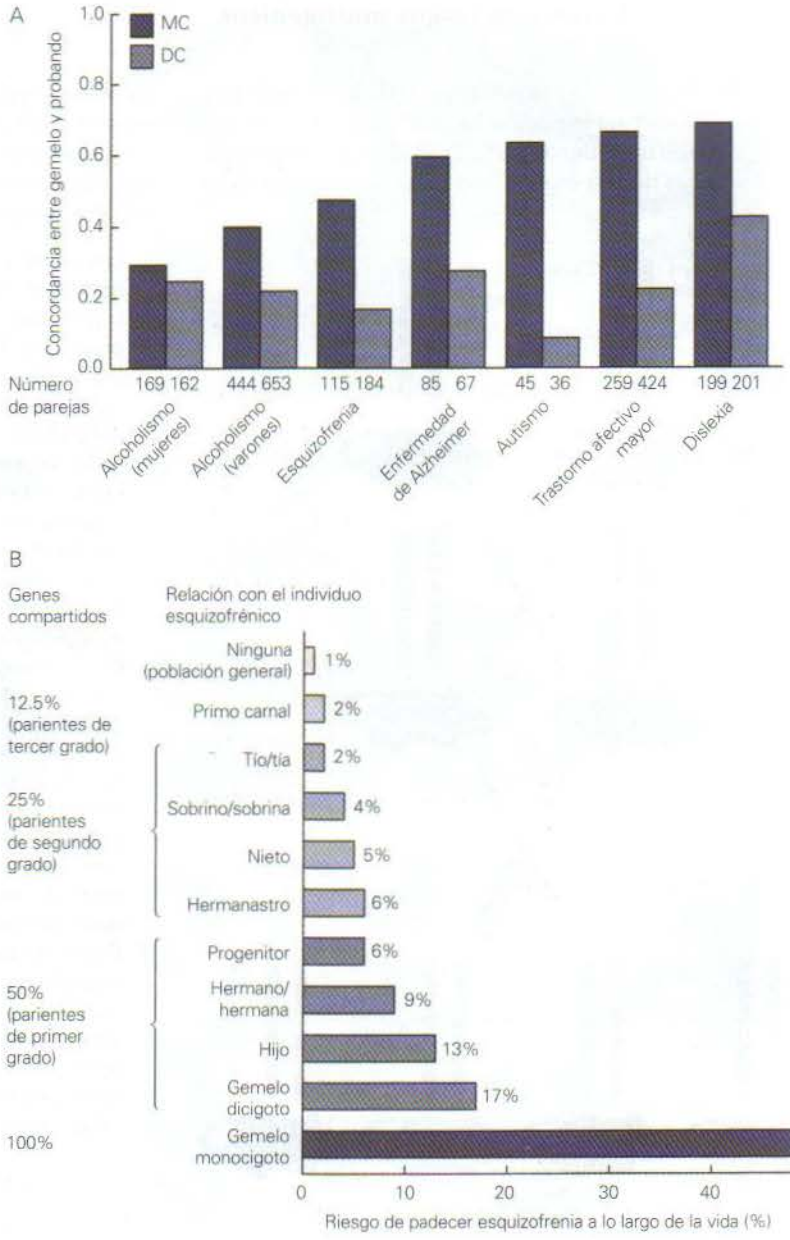


Figura 3-15. Muchos trastornos complejos de la conducta humana tienen un componente genético.

A. Concordancia de fenotipos patológicos en gemelos monocigotos (MC) y dicigotos (DC) en algunos trastornos del comportamiento. El probando es el miembro de la familia a través del cual se descubrió y exploró inicialmente a la familia. (Modificado de Plomin y cols, 1994.)

B. El riesgo de padecer esquizofrenia está en función de la genealogía. (Modificado de Gottesman, 1991.)

análisis) y por diversos análisis no paramétricos que dependen mucho menos de los parámetros genéticos subyacentes. Un ejemplo es el análisis de pares de hermanos, en el que se evalúa si determinados alelos (o segmentos cromosómicos) son compartidos entre los hermanos afectados más a menudo de lo predicho sólo por el azar. Cuando el grado en que se comparten alelos alcanza significación estadística se concluye que la mutación causal o predisponente está contenida en la región compartida.

Los estudios de familias, de gemelos y de adopción no sólo indican que los pacientes que sufren trastornos psiquiátricos importantes tienen una predisposición genética a ellos, sino que en la población normal en conjunto existen aspectos del carácter y capacidades cognitivas generales con importantes componentes genéticos. En el pasado se suponía en general que estas contribuciones genéticas al carácter y al funcionamiento cognitivo disminuían a lo largo de la vida del sujeto por la acumulación de la experiencia social y ambiental con el paso de los años. Sin embargo, un estudio de las capacidades cognitivas de 240 parejas de gemelos en el noveno decenio de su vida mostró que los genes contribuyen al 50% de la varianza en las fases tardías de la vida en gran medida lo mismo que sucede en épocas más tempranas. Por tanto, aunque los factores ambientales son importantes, está claro que los genes contribuyen a diversas funciones mentales normales.

De forma similar, el trastorno afectivo bipolar (psicosis maníaco-depresiva) es frecuente en los dos hermanos si son gemelos monocigotos, pero es menos frecuente si se trata de gemelos dicigotos. El carácter hereditario del trastorno afectivo bipolar, así como el de la esquizofrenia, se cifra en torno al 50-60 % (Fig. 3-15). Por tanto, otros factores diferentes de los genes deben desempeñar un papel crucial a la hora de determinar el inicio de la enfermedad en estos trastornos multifactoriales.

Como otros rasgos complejos, lo más probable es que la esquizofrenia y la depresión sean multigénicas y multifactoriales. Será importante diferenciar entre diversos modelos de transmisión. Según un modelo (monogénico), muchos genes presentes en la población pueden contribuir a la esquizofrenia, pero cada uno de ellos es excepcional y con un efecto poderoso. Los estudios genéticos de ligamiento indican ahora que este modelo monogénico probablemente explica una pequeña fracción de los casos de esquizofrenia. Un segundo modelo (oligogénico) asume que un pequeño número de genes interaccionan para crear un umbral de vulnerabilidad al trastorno. Aún un tercer modelo (poligénico) propone que estos trastornos son consecuencia del efecto acumulativo de muchos genes, cada uno de los cuales tendría un efecto minúsculo. Es muy probable que varias formas genéticas de epilepsia se ajusten al modelo monogénico, mientras que se cree que las principales psicosis se ajustan al modelo oligogénico. Sin embargo, puede haber una subpoblación de personas con un proceso psiquiátrico importante que sufran las consecuencias de un gen poderoso.

La esquizofrenia y el trastorno afectivo bipolar figuran entre los primeros rasgos multigénicos que fueron estudiados mediante análisis genético de ligamiento. De hecho, muchas de las primeras lecciones aprendidas de la elaboración de mapas génicos multigénicos proceden de los errores cometidos en estos estudios iniciales. Así, aunque en la población contribuye a la esquizofrenia un conjunto de 10 genes o más (por la heterogeneidad genética), los efectos combinados incluso de un conjunto de estos mutantes probablemente serían suficientes para determinar un alto riesgo de padecer el trastorno.

Además, sabemos por los estudios de gemelos, que el conjunto de factores genéticos y ambientales determinan la probabilidad global de manifestar estos trastornos. De acuerdo con este modelo multifactorial, una única mutación tendría una contribución relativamente pequeña a la predisposición global a la enfermedad en la población, y sería difícil de detectar mediante las estrategias de análisis de ligamiento. Sin embargo, en un determinado individuo, un gen podría contribuir de forma bastante importante. Por esta razón, en los estudios genéticos psiquiátricos actuales participan consorcios internacionales que cooperan en la confirmación y diagnóstico sistemáticos de muestras clínicas muy grandes, que alcanzan suficiente poder de detección de pequeñas contribuciones genéticas a la enfermedad. Como veremos en el Capítulo 60, la genotipificación de varias familias ha proporcionado un posible locus de predisposición a la esquizofrenia.

Resumen

La mayoría de los aspectos de la conducta están bajo control genético. Se pueden encontrar pruebas de ello en la llamativa similitud entre los gemelos humanos y en nuestra capacidad para seleccionar y criar animales de laboratorio con determinados rasgos de conducta. Estos experimentos de reproducción generalmente indican que los rasgos de conducta son de origen multigénico. Sólo en raras ocasiones se ha podido rastrear el origen de la variabilidad natural y encontrarlo en un único factor genético predominante, como en el desarrollo de ciertas formas de obesidad en ratones.

En la actualidad estamos entrando, no obstante, en una nueva era en la que va a ser mucho más fácil rastrear genes que controlen la conducta. El hecho de disponer del genoma completo de un organismo va a facilitar la comprensión de cómo los genes controlan vías genéticas importantes para la función celular, y este progreso permitirá establecer correlaciones mucho más eficaces y significativas con la conducta. Ya se ha completado el estudio de varios genomas: los de *Escherichia coli* y otros microorganismos procariotas (5000 genes, unas 5 megabases (Mb) de pares de bases), el de la levadura *Saccharomyces cervisiae* (6000 genes, 12 Mb) y el del gusano *Caenorhabditis elegans* (20 000 genes, 97 Mb). El genoma humano, la totalidad de los 80 000 genes, probablemente esté completo para el año 2003, y el trabajo de los genomas de *Drosophila* y de ratón está bien encaminado. A partir de los diversos genomas ya completos hemos descubierto algunos hechos sorprendentes.

Primero, el genoma humano parece haber experimentado dos replicaciones importantes a partir del genoma primitivo de los organismos unicelulares.

Segundo, el 40 % de los genes de la levadura y *C. elegans* son descubrimientos nuevos; su función se desconoce por completo.

Tercero, hemos aprendido de *C. elegans* que los genes pertenecen a dos grandes grupos que desempeñan funciones diferentes y ocupan posiciones distintas en los cromosomas. Un conjunto de 5000 genes realiza las funciones básicas o de gobierno de la célula, los genes codifican las proteínas del metabolismo intermediario del ADN, el ARN y las proteínas, de las estructuras del citoesqueleto, y del transporte y la secreción. Los genes del gobierno celular están muy conservados, tanto en número como en estructura, y sus antecesores se han encontrado en la levadura. Lo más probable es que su número sea comparable en todos los organismos. En *C. elegans* estos genes básicos están agrupados en la región central de los

cromosomas y parecen estar protegidos de la transformación evolutiva.

El segundo conjunto, de unos 15 000 genes, está más especializado y es más reciente desde el punto de vista evolutivo; no se encuentra en la levadura. Estos genes especializados se ocupan fundamentalmente de la señalización intercelular, la transcripción y otras formas de control regulador peculiares de los organismos pluricelulares. Estos genes más recientes están situados en los dos extremos de los cromosomas, donde parecen más susceptibles de experimentar las presiones evolutivas. Comprenden los genes de 400 proteincinasas, 480 proteínas de dedo de cinc que parecen ser factores de transcripción, y 790 receptores que abarcan el espesor de la membrana. Se han identificado genes de la mayor parte de los factores de transcripción y proteínas de señalización humanas en *C. elegans*. De hecho, muchos genes de *C. elegans* son similares a los genes humanos involucrados en la patología. Realmente, el 70 % de las proteínas identificadas en el ser humano se pueden relacionar con ortólogas, proteínas similares con un supuesto antecesor común, en *C. elegans*.

Finalmente, perturbaciones simples en una célula de levadura, como la acción de un factor de apareamiento, afectan no a unos pocos sino a un gran número de genes. Por lo tanto, en el futuro el punto de vista del análisis genético variará, pasando de estudiar cómo trabajan genes y proteínas únicos a examinar cómo interaccionan muchos genes y proteínas para producir una respuesta con patrón.

Se espera que el conocimiento del genoma humano completo, así como los genomas de otros organismos esenciales, supongan para la biología lo que la tabla periódica de los elementos fue para la química. En cualquier especie el genoma define todos los elementos genéticos de los que dependen los procesos vitales. La capacidad de analizar genomas completos nos brindará nuevas perspectivas que deben modificar espectacularmente nuestra capacidad para analizar procesos conductuales, modificando así radicalmente la teoría y la práctica de todos los campos de la medicina, incluidas la neurología y la psiquiatría.

Por ejemplo, lo que ya sabemos respecto al genoma humano ha llevado a los genetistas moleculares a estar a punto de identificar las combinaciones de genes que contribuyen a ciertos trastornos multigénicos. La profusión de información genética que deriva de estos estudios de ligamiento genético tiene inmensos beneficios prácticos. Los investigadores han identificado recientemente 10 ó 12 genes diferentes que predisponen a los sujetos a padecer diabetes insulinodependiente. Además, se piensa que la variación en el número de secuencias repetidas en el seno del gen que codifica el receptor D4 de la dopamina aporta una contribución importante a la varianza genética global que caracteriza a la conducta buscadora de novedades. En el futuro la detección de genes que sólo producen un pequeño efecto sobre el fenotipo probablemente tendrá gran repercusión el estudio de los trastornos de conducta.

Estos hallazgos suscitan interrogantes fascinantes respecto a las variaciones genéticas naturales en los seres humanos que pronto estaremos en condiciones de afrontar. ¿Hasta qué punto las diferencias de rasgos de conducta transmitidas genéticamente reflejan variaciones cuantitativas en la expresión de alelos benignos, y por lo tanto variantes normales de una conducta *normal*, y no mutaciones del mismo gen que producen un estado patológico? ¿En qué medida son reflejo del nivel de expresión de la misma proteína las contribuciones genéticas a las variaciones normales de la conducta? La respuesta a estas cuestiones será fundamental para desarrollar estrategias terapéuticas racionales para los trastornos psiquiátricos.

Las variaciones de los genes —de las secuencias de ADN— representan el material básico de la evolución. Estas variaciones son también la base de las diferencias individuales del riesgo de padecer muchas enfermedades genéticas complejas con las que se enfrenta la neurología y la psiquiatría.

T. Conrad Gilliam
Eric R. Kandel
Thomas M. Jessell

Lecturas seleccionadas

Auwerx J, Staels B. 1998. Leptin. Lancet 351:737-742.
Bargmann CI. 1998. Neurobiology of the *Caenorhabditis elegans* genome. Science: 2028-2033.
Bouchard TJ, Jr. 1994. Genes, environment, and personality. Science 264:1700-1701.
Collins FS, Patrinos A, Jordan E, Chakravati A, Gesteland R, Walters L, and the members of the DOE and NIH planning groups. 1998. New goals for the U.S. human genome project: 1998-2003. Science 282:682-689.
Dunlap JC. 1998. Common threads in eukaryotic circadian systems. Curr Opin Genet Dev 8:400-406.
Hall JC. 1994. The mating of a fly. Science 264:1702-1714.
Hardin PE. 1998. Activating inhibitors and inhibiting activators: A day in the life of a fly. Curr Opin Neurobiol 8:642-647.
Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL, Spurlock ME. 1998. The biology of leptin: a review. J Anim Sci 76:1405-1420.
Jennings C. 1995. How trinucleotide repeats may function. Nature 378:127.
Mendel G. 1866. Versuche über Pflanzen-Hybriden. Verh Naturforsch 4:3-47; 1966. Translated in: C Stern, ER Sherwood (eds). *The Origin of Genetics: A Mendel Source Book*. San Francisco: WH Freeman.

Palmiter RD, Erickson JC, Hollopeter G, Baraban SC, Schwartz MW. 1998. Life without neuropeptide Y. Recent Prog Horm Res 53:163-199.
Plomin R, DeFries JC. 1998. The genetics of cognitive abilities and disabilities. Sci Am 278:62-69.
Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. 1994. The genetic basis of complex human behaviors. Science 264:1733-1739.
Plomin R, Rutter M. 1998. Child development, molecular genetics, and what to do with genes once thay are found. Child Dev 69:1223-1242.
Suzuki DT, Griffiths AJF, Miller JH, Lewontin RC. 1989. *An Introduction to Genetic Analysis*, 4th ed. New York: WH Freeman.
Takahashi JS, Pinto LH, Vitaterna MH. 1994. Forward and reverse genetic approaches to behavior in the mouse. Science 264:1724-l 733.
Wilsbacher LD, Takahashi JS. 1998. Circadian rhythms: molecular basis of the clock. Curr Opin Genet Dev 8:595-602.
Young MW. 1998. The molecular control of circadian behavioral rhythms and their entrainment in *Drosophila*. Annu Rev Biochem 67:135-152.

Referencias

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.
Baily DW. 1981. Recombinant inbred strains and bilineal congenic strains. In: HL Foster, JD Small, JG Fox (eds). *The Mouse in Biomedical Research*. Vol. 1, *Recombinant Inbred Strains and Bilineal Congenic Strains*, pp. 223-239. New York: Academic.
Barinaga M. 1994. Genes and behavior news report. Fruit flies, rats, mice: evidence of genetic influence. A new tool for examining multigenic traits. Science 264:1690-1693.
Barinaga M. 1995. New clock gene cloned. Science 270:732-733.
Barinaga M. 1996. Researchers find the reset button for the fruit fly clock. Science 271:1671-1672.
Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. 1996. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of novelty seeking. Nat Genet 12:81-84.
Bouchard TJ Jr., Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. 1990. Sources of human psychological differences: the Minnesota study of twins reared apart. Science 250:223-228.
Chakravarti A, 1999. Population genetics-making sense out of sequence. Nat Genet Suppl 21:56-60.
Chen H, Charlat O, Tartaglia LA, Woolf EA, Weng X, Ellis SJ, Lakey ND, Culpepper J, Moore KJ, Breitbart RE, Duyk GM, Tepper RI, Morgenstern JP. 1996. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. Cell 84:491-495.
Cordell HJ, Todd JA. 1995. Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. Trends Genet 11:499-504.
Cloninger CR, Adolfsson R, Svrakic NM. 1996. Mapping genes for human personality. Nat Genet 12:3-4.
Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, Reed PW, Gough SC, Jenkins SC, Palmer SM, et al. 1994. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. Nature 371:130-136.
de Bono M, Bargmann CI. 1998. Natural variation in a neuropeptide Y receptor homolog modifies social behavior and food response in *C. elegans*. Cell 94:679-689.
Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D, Bennett L, Nemanov M, Katz M, Belmaker RH. 1996. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of novelty seeking. Nat Genet 12:78-80.
Galton F. 1869. *Hereditary Genius: An Inquiry into Its Laws and Consequences*. London: Macmillan; 1962. Reprint. Cleveland: Meridian Books.
Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606-611.
Gottesman II 1991. *Schizophrenia Genesis. The Origins of Madness*. New York: WH Freeman.
Gusella JF, MacDonald ME. 1995. Huntington's disease. Semin Cell Biol 6:21-28.
Heath MJ, Hen R. 1995. Serotonin receptors. Genetic insights into serotonin function. Curr Biol 5:997-999.
The Huntington's Disease Collaborative Research Group. 1993. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. Cell 72:971-983.
King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilshacher LD, Tanka M, Antoch MP, Steeves TDL, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowry PL, Turek FW, Takahashi JS. 1997. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. Cell 69:641-653.
Konopka RJ, Benzer S. 1971. Clock mutants of *Drosophila melangaster*. Proc Natl Acad Sci U S A 68:2112-2116.
Lee C, Parikh V, Itsukaichi T, Bae K, Edery I. 1996. Resetting the *Drosophila* clock by photic regulation of PER and a PER-TIM complex. Science 271:1740-1744.
Lee GH, Proenca R, Montez JM, Carroll KM, Darvishzadeh JG, Lee JI, Friedman JM. 1996. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature 379:632-635.
Lewin B. 1994. *Genes*, Vol. 5. Oxford: Oxford Univ. Press.
McClearn GE, Johansson B, Berg S, Pedersen NL, Ahern F, Petrill SA, Plonim R. 1997. Substantial genetic influence on cognitive abilities in twins 80 or more years old. Science 276:1560-1564.
Myers MP, Wager-Smith K, Rothenfluh-Hilfiker A, Young MW. 1996. Light-induced degradation of TIMELESS and entrainment of the *Drosophila* circadian clock. Science 271:1736-1740.
Nickelson DA, Taylor SL, Weiss KM, Clark AG, Hutchinson RG, Stengard J, Salomaa V, Vartiainen E, Boerwinkle E, Sing CF. 1998. DNA sequence diversity in a 9.7Kb region of the human lipoprotein lipase gene. Nat Genet 19:233-240.
Qu D, Ludwig DS, Gammeltoft S, Piper M, Pelleymounter MA, Cullen MJ, Mathes WF, Przypek R, Kanarek R, Maratos-Flier E. 1996. A role for melanin-concentrating hormone in the central regulation of feeding behaviour. Nature 380:243-247.
Risch N. 1990. Linkage strategies for genetically complex traits. I. Multilocus models. Am J Hum Genet 46:222-228.

Saudou F, Amara DA, Dierich A, LeMeur M, Ramboz S, Segu L, Buhot MC, Hen R. 1994. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. Science 265:1875-1878.

Tecott LH, Barondes SH. 1996. Genes and aggressiveness. Behavioral genetics. Curr Biol 6:238-240.

Thomas SA, Matsumoto AM, Palmiter RD. 1995. Noradrenaline is essential for mouse fetal development. Nature 374:643-646.

Vosshall LB, Price JL, Sehgal A, Saez L, Young MW. 1994. Block in nuclear localization of period protein by a second clock mutation, timeless. Science 263:1606-1609.

Warren ST. 1996. The expanding world of trinucleotide repeats. Science 271:1374-1375.

Watson JD. 1997. Genes and Politics. Keynote Address. *Congress of Molecular Medicine. Berlin, Germany. Annual Report.* Cold Spring Harbor, NY Cold Spring Harbor Laboratories.

Watson JD, Tooze J, Kurtz DT (eds). 1983. *Recombinant DNA: A Short Course.* New York: Scientific American; distr. by WH Freeman.

Zhang Y, Proenca R, Muffei M, Barone M, Leopold L, Friedman, JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425-432.

Zhou QY, Palmiter RD. 1995. Dopamine-deficient mice are severely hypoactive, adipsic, and aphagic. Cell 83:1197-1209.

Zhou QY, Quaife CJ, Palmiter RD. 1995. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. Nature 374:640-643.

4

Citología de las neuronas

El plano estructural y funcional de las neuronas es similar al de las células epiteliales

Los orgánulos membranosos están distribuidos selectivamente por toda la neurona

El citoesqueleto determina la forma de la neurona

Las neuronas mediadoras del reflejo miotático difieren en su morfología y en la sustancia transmisora

La neurona sensitiva conduce información desde la periferia al sistema nervioso central

La neurona motora transmite las órdenes motoras centrales a la fibra muscular

Una sola neurona motora forma sinapsis con varias células musculares

Las neuronas piramidales de la corteza cerebral tienen árboles dendríticos más amplios que las neuronas motoras espinales

Las células gliales producen la vaina de mielina aislante en torno a los axones conductores de señales

Resumen

LAS CÉLULAS DEL SISTEMA NERVIOSO son más diversas que las de cualquier otra parte del cuerpo. Sin embargo, todas ellas tienen características comunes que las diferencian de las células de otros tejidos. Por ejemplo, es frecuente que estén muy polarizadas. Además, las funciones celulares están compartimentadas, una disposición que contribuye de forma importante al procesamiento de las señales eléctricas. Los principales compartimientos funcionales de las neuronas, cuerpo celular, dendritas, axones y terminales, suelen estar separados por distancias considerables, una característica que explica la polarización funcional tratada en el Capítulo 2. En la mayoría de las neuronas, el cuerpo celular, que contiene el núcleo y los orgánulos para elaborar el ARN y la proteína, contiene menos de la décima parte del volumen total de la célula. Las dendritas y los axones que se originan en el cuerpo celular constituyen el resto. Como se ha visto en el Capítulo 2, las dendritas son prolongaciones finas que se ramifican varias veces y que están especialmente configuradas para recibir información sináptica de otras neuronas. Habitualmente, del cuerpo celular sale un solo axón, otra prolongación delgada que propaga impulsos eléctricos, con frecuencia a distancias considerables, hasta las terminales sinápticas de la neurona, situadas sobre otras neuronas u órganos diana.

Las neuronas difieren también de la mayoría de las restantes células en que son excitables. Las variaciones rápidas en el potencial eléctrico son posibles debido a las estructuras proteicas especializadas (canales iónicos y bombas) situadas en la membrana celular que controlan el flujo instantáneo de iones hacia el interior y el exterior de las células.

Sin embargo, ni la polaridad ni la excitabilidad eléctrica son privativas de las neuronas. Las células epiteliales y otras células secretoras no neuronales también están polarizadas, con superficies basolaterales y apicales que difieren en su estructura y función. Algunas células no nerviosas, en particular las del músculo, son excitables y, como en las neuronas, su excitabilidad depende de moléculas proteicas especiales que permiten a los iones atravesar la membrana plasmática. Sin embargo, en las neuronas la polaridad y la excitabilidad están desarrolladas en un grado mayor, permitiendo la recepción, procesamiento y conducción a larga distancia de las señales.

Aunque están construidas según un plan común, las neuronas son bastante diversas, se han descrito más de 50 tipos diferentes. Esta diversidad citológica, que es la consecuencia de la diferenciación en el desarrollo, tam-

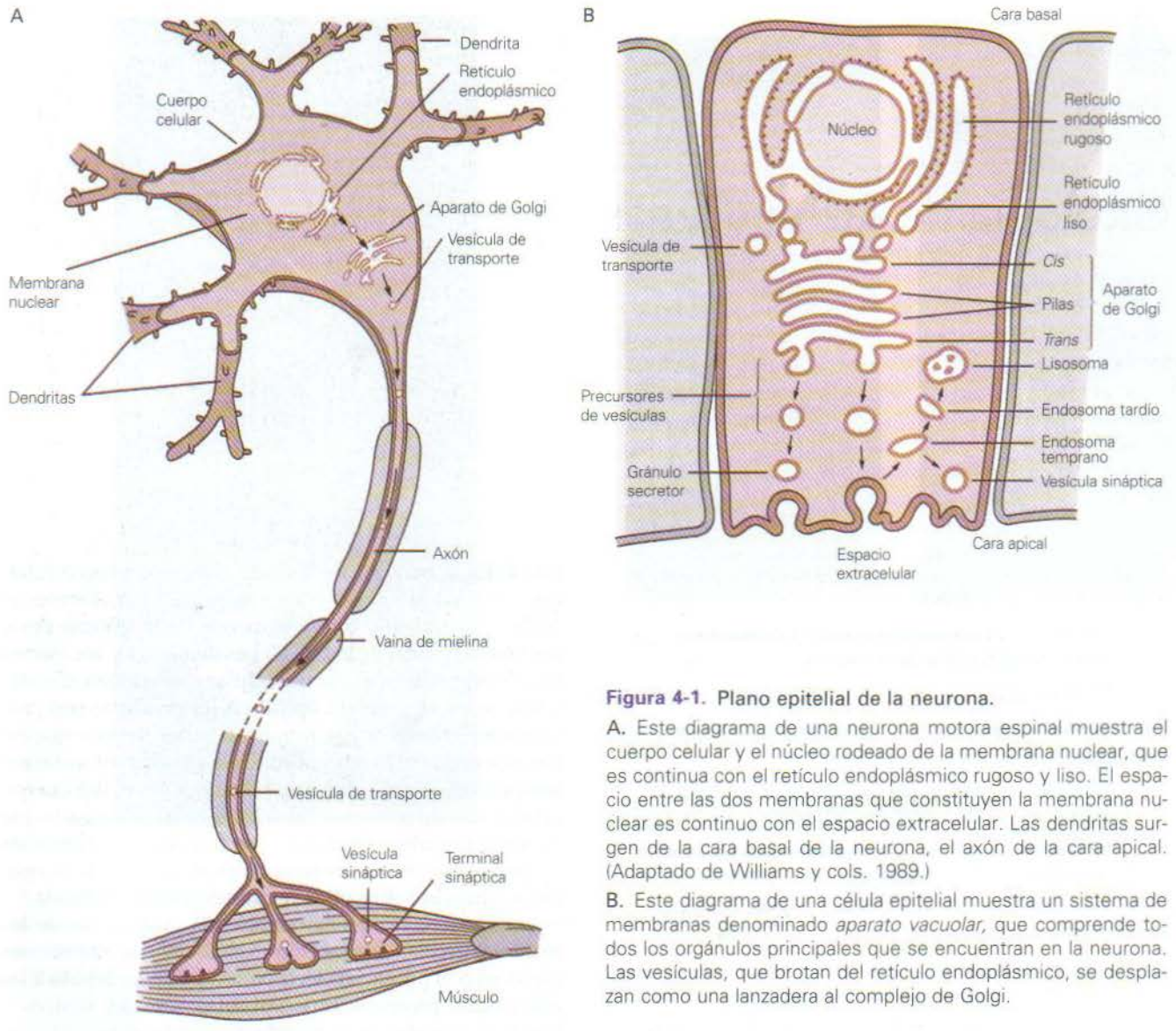


Figura 4-1. Plano epitelial de la neurona.

A. Este diagrama de una neurona motora espinal muestra el cuerpo celular y el núcleo rodeado de la membrana nuclear, que es continua con el retículo endoplásmico rugoso y liso. El espacio entre las dos membranas que constituyen la membrana nuclear es continuo con el espacio extracelular. Las dendritas surgen de la cara basal de la neurona, el axón de la cara apical. (Adaptado de Williams y cols. 1989.)

B. Este diagrama de una célula epitelial muestra un sistema de membranas denominado *aparato vacuolar*, que comprende todos los orgánulos principales que se encuentran en la neurona. Las vesículas, que brotan del retículo endoplásmico, se desplazan como una lanzadera al complejo de Golgi.

bién es evidente a nivel molecular. Cada neurona expresa una combinación de moléculas generales y específicas. Las clases de proteínas que sintetiza una célula dependen de los genes expresados en ella; cada tipo de célula sintetiza ciertas macromoléculas (enzimas, proteínas estructurales, componentes de la membrana y productos de secreción) y no otras. En esencia, una célula *es* las macromoléculas que produce. Muchas de estas moléculas son comunes a todas las células del organismo; algunas son características de todas las neuronas, otras de un grupo grande de neuronas, y aún hay otras restringidas a unas pocas neuronas.

Este capítulo comienza con una panorámica de la neurona, describiendo rasgos comunes a todos los tipos de neuronas. Después abordaremos las diferencias entre las neuronas. Hemos elegido ilustrar la diversidad de estas células con una descripción detallada de sólo tres tipos de neuronas: las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal, las motoneuronas de la médula espinal y las células piramidales del hipocampo. La estructura neuronal se puede ilustrar fácilmente comparando las neuronas sensitivas y motoras de la médula espinal que median el reflejo miotático, responsable del clásico reflejo rotuliano. Las características peculiares de las dos neuronas que participan en este simple circuito reflejo constituyen una bonita ilustración de la relación entre la anatomía y la función. Las características especializadas de las células nerviosas que participan en los complejos circuitos del encéfalo se muestran examinando las neuronas piramidales de las regiones CA3 y CA1 del hipocampo. Estas neuronas pertenecen a circuitos corticales a los que se atribuye la responsabilidad del almacenamiento de la memoria (Capítulos 62 y 63), y que en ciertas formas de epilepsia se encuentran afectadas (Capítulo 46).

El plano estructural y funcional de las neuronas es similar al de las células epiteliales

Las neuronas se desarrollan a partir de células epiteliales y retienen características epiteliales fundamentales. Por ejemplo, ambos tipos de células poseen polos diferenciados: la superficie basolateral de la célula epitelial corresponde a la parte de la neurona de la que surgen las dendritas, mientras que la superficie apical corresponde a la cara de la neurona de la que surge el axón (Fig. 4-1A).

Los límites de la neurona están definidos por la membrana celular externa, o *plasmalema*. Las membranas neuronales tienen la estructura de bicapa asimétrica general de todas las membranas biológicas y representan una barrera hidrófoba impermeable a la mayoría de las sustancias hidrosolubles. El citoplasma posee dos componentes fundamentales: el citosol (que comprende la matriz del citoesqueleto) y los orgánulos membranosos.

El citosol es la fase acuosa del citoplasma. En esta fase sólo muy pocas proteínas son solubles de forma libre, en su mayoría enzimas que catalizan diversas reacciones metabólicas. Muchas proteínas de citosol poseen funciones generales de gobierno y son comunes a todas las neuronas. Otras desempeñan papeles específicos en tipos concretos de neuronas; por ejemplo, las enzimas que participan en la síntesis y degradación de una sustancia concreta empleada como neurotransmisor. Además, algunas de las proteínas del citosol están distribuidas de forma heterogénea en la célula debido a que interaccionan para formar agregados, partículas o matrices. Muchas proteínas del citosol que participan en la transmisión de señales están concentradas en la periferia de la célula en la matriz del citoesqueleto, en la vecindad inmediata del plasmalema.

Los orgánulos membranosos están distribuidos selectivamente por toda la neurona

Los orgánulos membranosos del citoplasma comprenden las mitocondrias y peroxisomas, así como un complejo sistema de túbulos, vesículas y cisternas (el aparato vacuolar) que consta del retículo endoplásmico rugoso, el retículo endoplásmico liso, el complejo de Golgi, las vesículas secretoras, los endosomas, los lisosomas, y múltiples vesículas de transporte con que conectan funcionalmente entre sí estos diversos compartimientos (Figs. 4-1B y 4-2).

Se piensa que las membranas del aparato vacuolar derivan de invaginaciones profundas de la membrana externa que se convierten en orgánulos diferenciados. Su luz corresponde topológicamente al exterior de la célula; en consecuencia la capa interna de la bicapa lipídica corresponde a la hojuela externa del plasmalema (Fig. 4-1B). Incluso aunque las subdivisiones de este sistema son discontinuas desde el punto de vista anatómico, el material membranoso y de la luz se desplaza de un compartimiento al otro con gran eficiencia y especificidad por medio de las vesículas de transporte. Por ejemplo, las proteínas y los fosfolípidos sintetizados en el retículo endoplásmico rugoso son transportados al complejo de Golgi y después a las vesículas secretorias destinadas a fusionarse con el plasmalema por exocitosis (la vía secretoria). Por el contrario, la membrana que penetra en el interior de la célula en forma de vesículas de endocitosis se incorpora a los endosomas tempranos, que son los compartimientos de clasificación de la periferia de la célula; después, la membrana puede ser devuelta al plasmalema por el reciclaje de las vesículas o dirigida hacia los endosomas tardíos y, finalmente, a los lisosomas para la degradación (la vía endocítica).

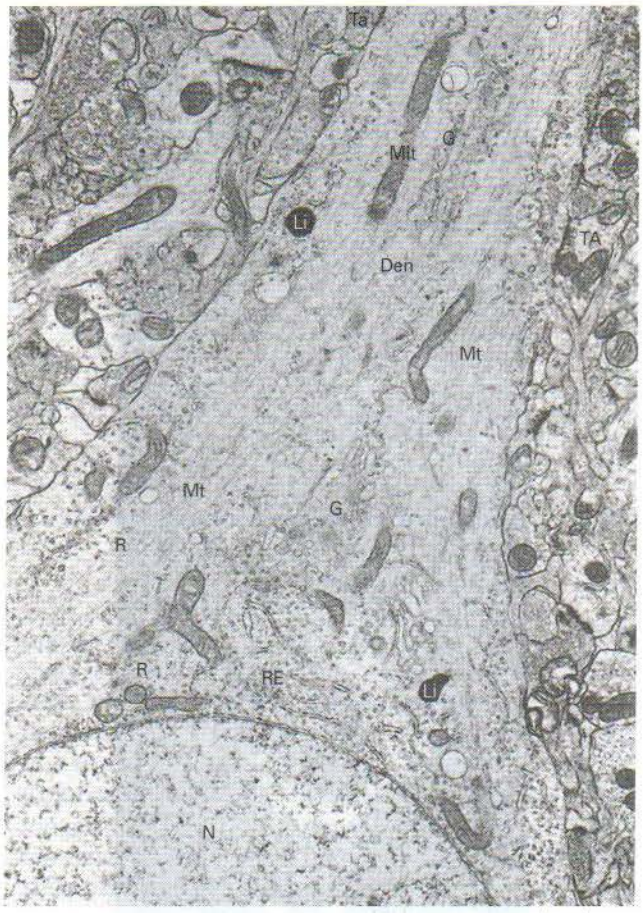


Figura 4-2. Retículo endoplásmico de una célula piramidal. Esta microfotografía del polo basal del cuerpo de una neurona piramidal del cual surge una única dendrita revela el retículo endoplásmico rugoso y liso (**RE**) por encima del núcleo (**N**). Una porción del complejo de Golgi (**G**) aparece en la base de la dendrita (**Den**); algunas cisternas de Golgi han penetrado en la dendrita, como lo han hecho las mitocondrias (**Mit**), los lisosomas (**Li**) y los ribosomas (**R**). Los llamativos filamentos del citoesqueleto visibles en el citosol son los microtúbulos (**Mt**). Se ven terminales axónicas (**TA**), haciendo sinapsis sobre la neurona.

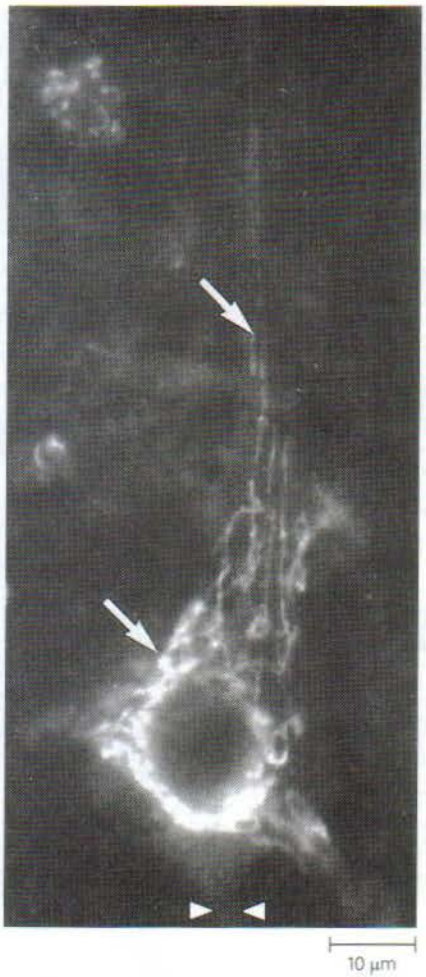


Figura 4-3. Con el microscopio óptico, el complejo de Golgi se presenta como una red de filamentos que se extiende al interior de las dendritas (flechas), pero no al axón. Las **puntas de flecha** de la parte inferior indican el montículo del axón. El complejo de Golgi de esta microfotografía pertenece a una neurona grande del tronco encefálico teñida mediante inmunohistoquímica con anticuerpos específicamente dirigidos contra este orgánulo. (Tomada de De Camilli y cols., 1986.)

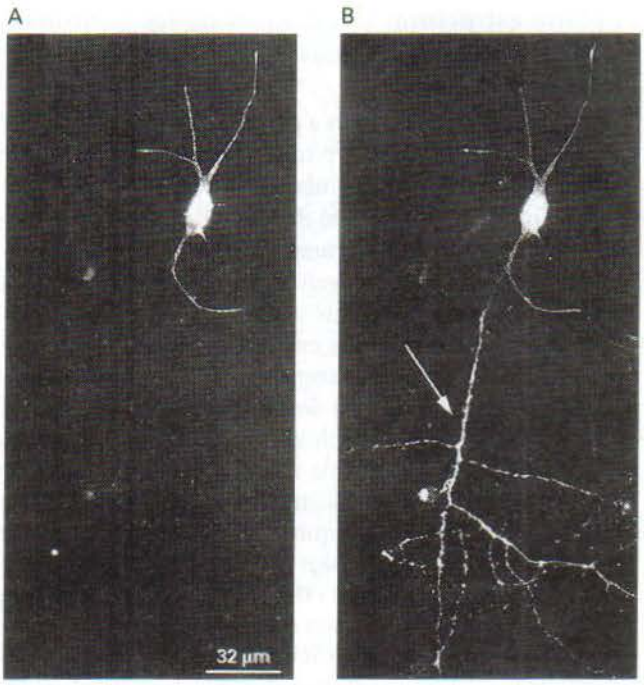


Figura 4-4. Las neuronas desarrollan dos tipos diferentes de prolongaciones, dendritas y axones, incluso cuando crecen aisladas. Esta figura muestra una neurona del hipocampo que ha crecido aislada en cultivo primario y se encuentra teñida con doble inmunofluorescencia para sinaptofisina, una proteína de la vesícula sináptica, y el receptor de transferrina, una proteína implicada en la captación de hierro. Cuando se fotografía a través de un filtro adecuado, la inmunofluorescencia que corresponde al receptor de transferrina se ve sólo en las dendritas (**A**). Cuando se fotografía la sinapsina, las vesículas sinápticas están concentradas selectivamente en el axón (**flecha**) como se pone de manifiesto por la inmunofluorescencia de sinapsina (**B**). (Tomado de Cameron y cols., 1991.)

Una porción especializada del retículo endoplásmico rugoso forma una cisterna esférica aplanada llamada membrana nuclear, que rodea el ADN cromosómico y define el núcleo (véase Fig. 4-1). Esta cisterna no tiene solución de continuidad con otras porciones del retículo endoplásmico rugoso. Debido a esta continuidad, se supone que la membrana nuclear ha evolucionado a partir de una invaginación del plasmalema para envolver a los cromosomas. La membrana nuclear está interrumpida por poros nucleares, donde la fusión de la capa interna y externa de la membrana nuclear origina canales hidrófilos a través de los cuales se intercambian proteínas y ARN entre el verdadero citoplasma y el citoplasma nuclear. Así, el nucleoplasma y el citoplasma se pueden considerar dominios del citosol funcionalmente continuos.

Las mitocondrias y los peroxisomas utilizan oxígeno molecular. Las mitocondrias generan ATP, la principal molécula mediante la cual se transfiere o consume la energía celular. Los peroxisomas participan en la desintoxicación metabólica por reacciones de peroxidación y también impiden la acumulación de peróxido de hidrógeno, un potente oxidante. Estos dos orgánulos, de los que se piensa proceden de organismos simbióticos que invadieron las células eucariotas en fases tempranas de la evolución, no son funcionalmente continuos con el aparato vacuolar de la célula.

El citoplasma del cuerpo celular se extiende hacia el árbol dendrítico sin límite funcional. Generalmente, todos los orgánulos presentes en el citoplasma del cuerpo celular también lo están en las dendritas, aunque la con-

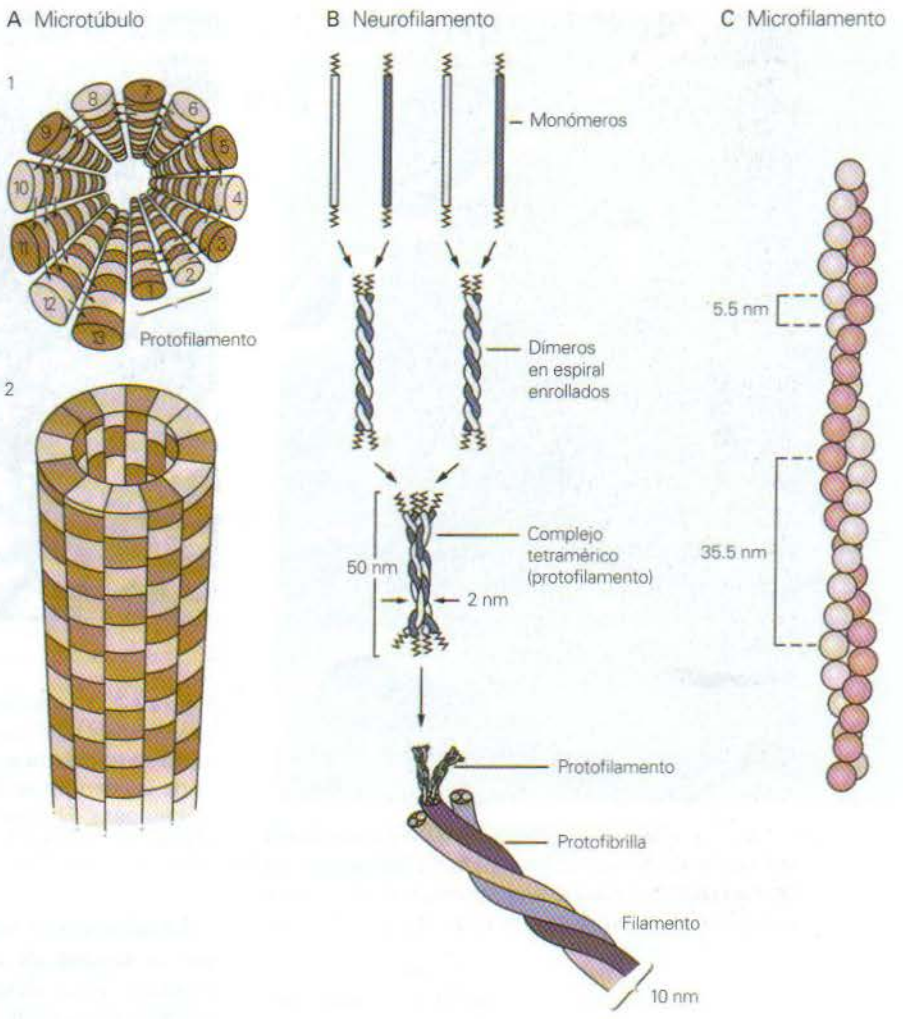


Figura 4-5. Atlas de estructuras fibrilares.

A. Los microtúbulos, las fibras de mayor diámetro, son cilindros helicoidales compuestos de 13 protofilamentos cada uno de los cuales tiene una anchura de 5 nm. Los protofilamentos están dispuestos linealmente en parejas de subunidades de tubulina α y β (cada una de las subunidades tiene un peso molecular aproximadamente de 50 000). Una molécula de tubulina es un heterodímero compuesto de una subunidad α y una subunidad β de tubulina. **1.** En esta visión expandida de un microtúbulo la flecha indica la dirección de la hélice derecha. **2.** Visión lateral de un microtúbulo que muestra las subunidades α y β alternativas.

B. Los neurofilamentos están formados de fibras enrolladas entre sí para producir espirales de espesor creciente. Las unidades más finas son monómeros que forman heterodímeros espirales enrollados. Estos dímeros constituyen un complejo tetramérico que se convierte en el protofilamento. los protofilamentos se convierten en una protofibrilla, y tres protofibrillas enrolladas en hélice forman el neurofilamento de 10 nm. (Adaptado de Bershadsky y Vasiliev, 1988.)

C. Los microfilamentos, las fibras de menor diámetro (unos 7 nm), están compuestos de dos cadenas de monómeros de actina globular (G) polimerizada dispuestos en hélice. Las familias de genes de actina codifican varias isoformas de actina G. En los mamíferos, existen por lo menos seis actinas diferentes (pero estrechamente emparentadas). Cada variante es codificada por un gen independiente. Los microfilamentos son estructuras polares; de hecho, los monómeros globulares son asimétricos. Los monómeros tienen aspecto de flecha, con una punta afilada y una cola con un galón en forma de V, y se polimerizan cabeza-cola.

centración de algunos de ellos, como el retículo endoplásmico rugoso, el complejo de Golgi y los lisosomas, disminuye progresivamente con la distancia al cuerpo celular. Por el contrario, existe un límite funcional neto en el montículo del axón, el punto de arranque del axón. Por ejemplo los ribosomas, el retículo endoplásmico rugoso y el complejo de Golgi, los orgánulos que representan la principal maquinaria de biosíntesis de proteínas de la neurona, están excluidos de los axones (Fig. 4-3). Los lisosomas y ciertas proteínas, que en las células epiteliales se dirigen selectivamente a la superficie basolateral de la célula, también están excluidos de los axones. Sin embargo, los axones son ricos en vesículas sinápticas, membranas precursoras de vesículas sinápticas, e intermediarios endocitósicos que participan en el tráfico de vesículas sinápticas (Figs. 4-1 y 4-4).

Las mitocondrias y el retículo endoplásmico liso están presentes en todos los compartimientos neuronales, incluido el axón. El retículo endoplásmico liso es anatómicamente continuo con el retículo endoplásmico rugoso. Una de sus funciones es actuar como un depósito regulado de Ca^{2+} por todo el citoplasma neuronal. También realiza variadas reacciones enzimáticas y participa en el metabolismo lipídico.

El citoesqueleto determina la forma de la neurona

El citoesqueleto es el principal determinante intrínseco de la forma de una neurona y es responsable de la distribución asimétrica de los orgánulos en el citoplasma. Contiene tres estructuras filamentosas principales: microtúbulos, neurofilamentos (llamados filamentos inter-

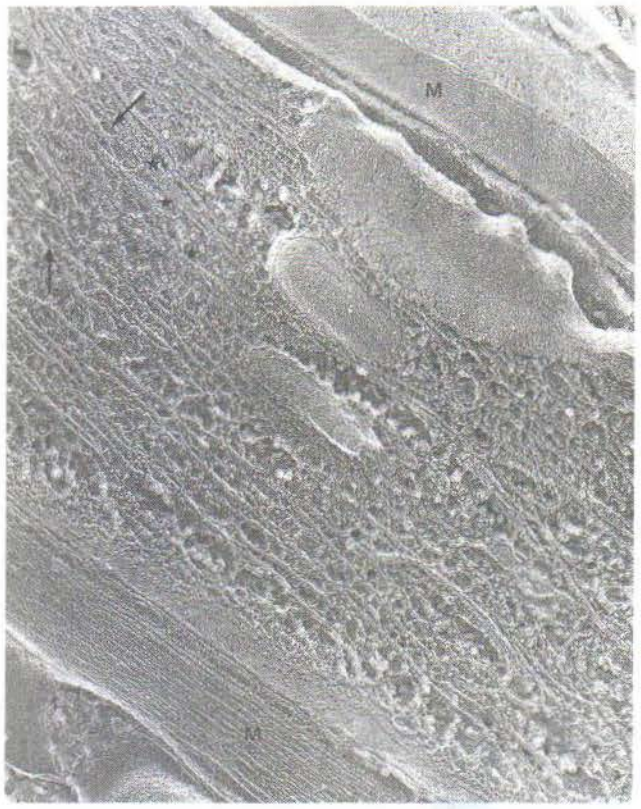


Figura 4-6. Aquí se muestra la estructura del citoesqueleto del axón por medio de congelación rápida y criofractura. La figura muestra el denso empaquetamiento de microtúbulos y neurofilamentos unidos por enlaces cruzados. Las estrellas indican los microtúbulos. Las flechas enmarcan el dominio del axón rico en microtúbulos a través del cual los orgánulos son transportados en dirección anterógrada y retrógrada. M = vaina de mielina. x 105 000. (Cortesía de Schnapp y T. Reese.)

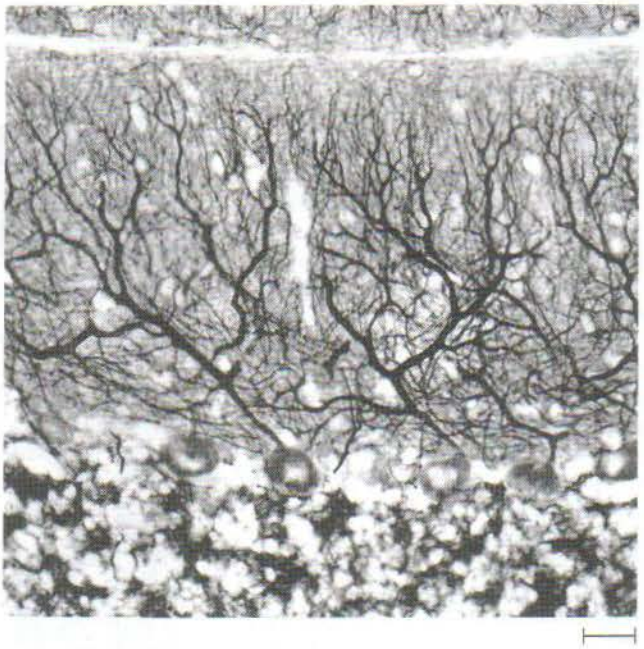


Figura 4-7. La estructura dendrítica de la corteza cerebelosa se visualiza aquí con tinción con inmunoperoxidasa de la proteína asociada a microtúbulos MAP2, una MAP específica de las dendritas. Están teñidas dendritas de todas las clases de neuronas. El campo está dominado por las dendritas de las células de Purkinje. (Cortesía de P. De Camilli.)

medios en células no neuronales) y microfilamentos de actina (Figs. 4-5 y 4-6). Estos filamentos y las proteínas asociadas a ellos suponen aproximadamente el 25 % del total de proteínas de la neurona.

Los *microtúbulos* forman largos armazones que se extienden a lo largo de toda la neurona y desempeñan un papel crucial en el desarrollo y el mantenimiento de las prolongaciones neuronales. Un único microtúbulo puede alcanzar una longitud de 0.1 mm. Los microtúbulos están constituidos por 13 protofilamentos en una disposición tubular con un diámetro externo de 25-28 nm (Fig. 4-5A). Cada protofilamento consta de varios pares de subunidades de tubulina α y β dispuestas linealmente. La estructura polar del dímero de tubulina crea un extremo positivo y un extremo negativo del polímero. Las tubulinas son codificadas por una familia multigénica; por lo menos seis genes codifican tanto las subunidades α como β. En el cerebro están presentes más de 20 isoformas de tubulina debido a la expresión de diferentes genes y a modificaciones posteriores a la traducción.

La tubulina es una GTPasa y los microtúbulos crecen por la adición de dímeros unidos a GTP a su extremo positivo. Poco después de la polimerización el GTP es hidrolizado a GDP. Cuando un microtúbulo deja de crecer por su extremo positivo se corona por tubulina ligada a GDP. Dada la baja afinidad de la tubulina ligada a GDP por el polímero, esto induciría una rápida despolimerización catastrófica a menos que el microtúbulo fuera estabilizado por la interacción con otras proteínas. De hecho, los microtúbulos experimentan ciclos rápidos de polimerización y despolimerización en las células en división, pero son mucho más estables en las dendritas y axones maduros. Esta estabilidad se debe a proteínas asociadas a microtúbulos (MAP; *microtubule-associated proteins*), que favorecen la polimerización orientada y el ensamblaje de los microtúbulos. Las MAP de los axones son diferentes de las de las dendritas. Por ejemplo, en las dendritas existe MAP2, ausente de los axones (Fig. 4.7), mientras que en éste se encuentran tau y MAP3.

Los *neurofilamentos*, de 10 nm de diámetro, son los huesos del citoesqueleto (véase Fig. 4-5B). Se trata de los componentes fibrilares más abundantes del axón. (En promedio, existen en el axón de 3 a 10 veces más neurofilamentos que microtúbulos.) Los neurofilamentos están relacionados con los filamentos intermedios de otros tipos celulares, y todos ellos pertenecen a una familia de proteínas llamadas citoqueratinas. (Otras citoqueratinas

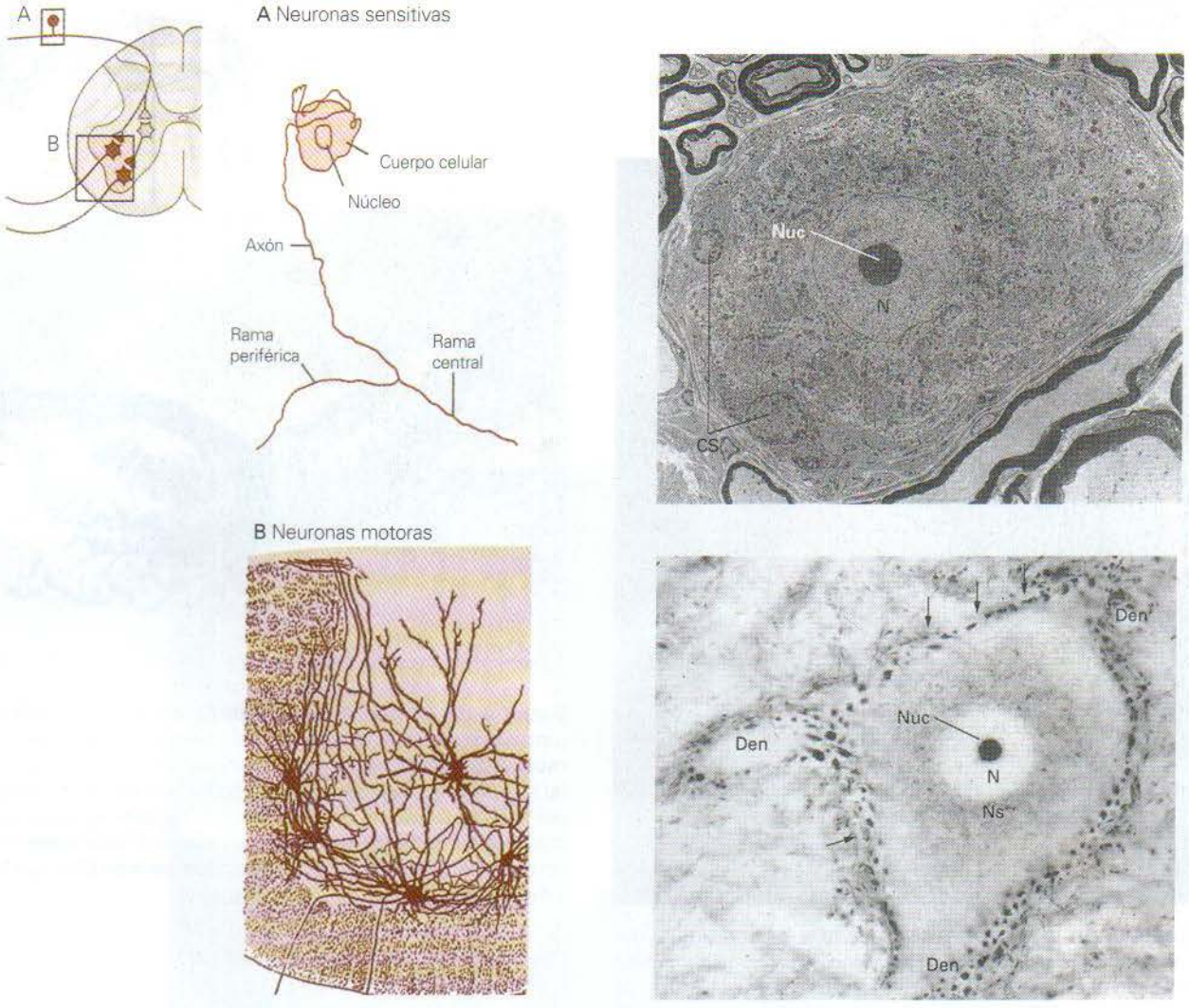


Figura 4-8. Una neurona sensitiva (del ganglio de la raíz dorsal) y una neurona motora espinal forman un circuito monosináptico que controla el reflejo miotático rotuliano.

A. Neurona sensitiva. **Izquierda:** Es típico que el axón de la neurona sensitiva primaria sea bastante tortuoso antes de bifurcarse en una rama central y otra periférica. El cuerpo celular contiene un núcleo prominente (De Dogiel, 1908). **Derecha:** Microfotografía electrónica a escaso aumento que muestra el cuerpo celular de una célula del ganglio de la raíz dorsal. Dentro de núcleo (**N**) se puede ver un llamativo nucléolo (**Nuc**). El cuerpo celular de la neurona está rodeado de células de Schwann (**CS**), el tipo de células gliales que se encuentra en el sistema nervioso periférico. (Cortesía de R.E. Goggeshall y F. Madriota.)

B. Neurona motora. **Izquierda:** Es típico que desde los somas de las neuronas motoras espinales se ramifiquen muchas dendritas como muestran las cinco neuronas motoras del asta anterior de un gatito. (De Ramón y Cajal, 1909.) **Derecha:** En esta microfotografía se muestra con detalle el cuerpo celular de una neurona motora. Se ve un gran número de terminaciones nerviosas de neuronas presinápticas (**flechas**). Estas terminales, llamadas *botones sinápticos*, son llamativas en esta microfotografía, porque el tejido está especialmente impregnado de plata. También se muestran tres dendritas (**Den**). El núcleo y su nucléolo están rodeados de sustancia de Nissl (**Ns**), cúmulos de ribosomas asociados a la membrana del retículo endoplásmico. (Cortesía de G.L. Rasmussen.)

son la vimentina, la proteína ácida fibrilar de la glía, la desmina y la queratina.) A diferencia de los microtúbulos, los neurofilamentos son muy estables y están casi totalmente polimerizados en la célula. En la enfermedad de Alzheimer y en algunas otras enfermedades degenerativas, se modifican y forman una lesión característica denominada ovillo neurofibrilar (véase Capítulo 58).

Los *microfilamentos*, de 3-5 nm de diámetro, son el más fino de los tres tipos de fibras que componen el citoesqueleto (véase Fig. 4-5C). Al igual que los delgados filamentos del músculo, los microfilamentos son polímeros polares de monómeros de actina globulares (cada uno de ellos portador de un ATP o ADP) enrollados en una hélice de doble filamento. La actina es un componente im-

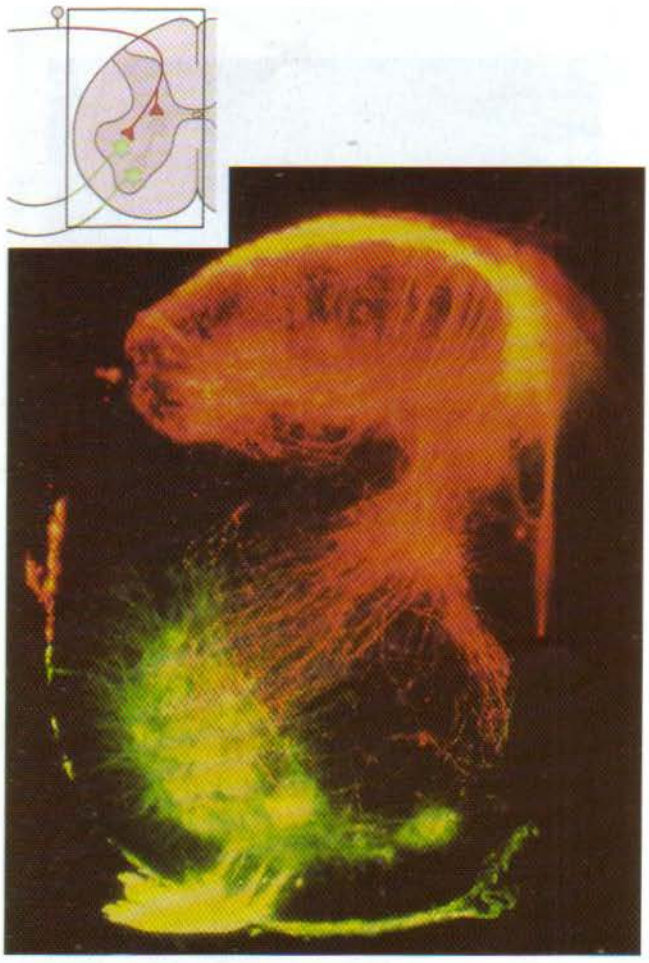


Figura 4-9. En esta microfotografía se muestran las conexiones entre las neuronas sensitivas y motoras de la médula espinal en el embrión de rata. Los axones sensitivos (**naranja**) penetran en la médula por la raíz dorsal y después discurren longitudinalmente por el cordón posterior. Descienden colateralmente desde el cordón posterior hacia la sustancia gris de la médula, donde se arborizan y hacen contacto sináptico con las dendritas de las neuronas motoras (**verde**). (Cortesía de W. Snider.)

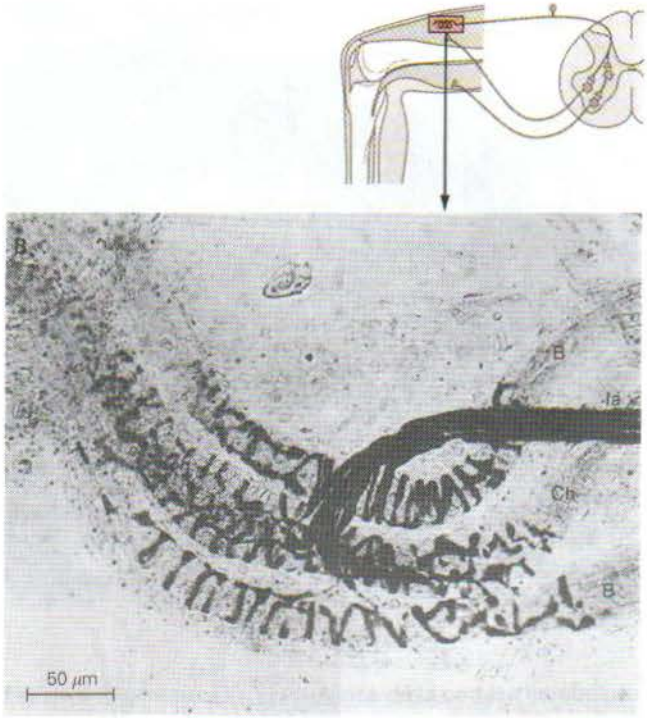


Figura 4-10. En esta microfotografía del músculo sóleo de gato se muestra la terminación de un nervio sensitivo en el músculo. Numerosas fibras de un único axón aferente primario (**a**) se enrollan alrededor de las fibras musculares especializadas del huso muscular, el órgano sensitivo del estiramiento. Las fibras intrafusales especializadas inervadas por fibras aferentes IA comprenden fibras en bolsa (**B**) y fibras en cadena (**Ch**). (De Boyd y Smith 1984.)

portante de todas las células, quizá la proteína animal más abundante en la naturaleza. Se han identificado varias formas moleculares de actina estrechamente emparentadas, cada una de las cuales es codificada por un gen diferente: la actina α del músculo esquelético, y por lo menos otras dos formas moleculares, β y γ. La actina neural es una mezcla de especies β y γ, que difieren de la actina muscular en unos pocos residuos de aminoácidos. La mayor parte de la molécula de actina está muy conservada, no sólo en diferentes células de animales sino también en organismos tan lejanamente emparentados como los seres humanos y los protozoos.

A diferencia de los microtúbulos y los neurofilamentos, los filamentos de actina forman polímeros cortos: están concentrados en la periferia de la célula en el citoplasma cortical situado inmediatamente por debajo del plasmalema, donde, junto con un número muy elevado de proteínas ligadoras de actina (por ejemplo, espectrina-fodrina, anquirina, talina y actinina), forman una tupida red. Esta matriz desempeña un papel esencial en la función dinámica de la periferia celular, como es la motilidad de los conos de crecimiento durante el desarrollo, la generación de microdominios especializados en la superficie celular y la formación de especializaciones morfológicas pre y postsinápticas.

Como los microtúbulos, los microfilamentos están en estado dinámico y experimentan ciclos de polimerización y despolimerización. En cada momento, aproximadamente la mitad de la actina total de las neuronas puede estar en forma de monómeros no polimerizados. El estado de la actina en el seno de la célula está controlado por las proteínas ligadoras. Estas proteínas facilitan el ensamblaje y bloquean los cambios de longitud del polímero cubriendo su extremo o cortándolo. Otras proteínas ligadoras establecen enlaces entrecruzados o forman haces de microfilamentos. El estado dinámico de los mi-

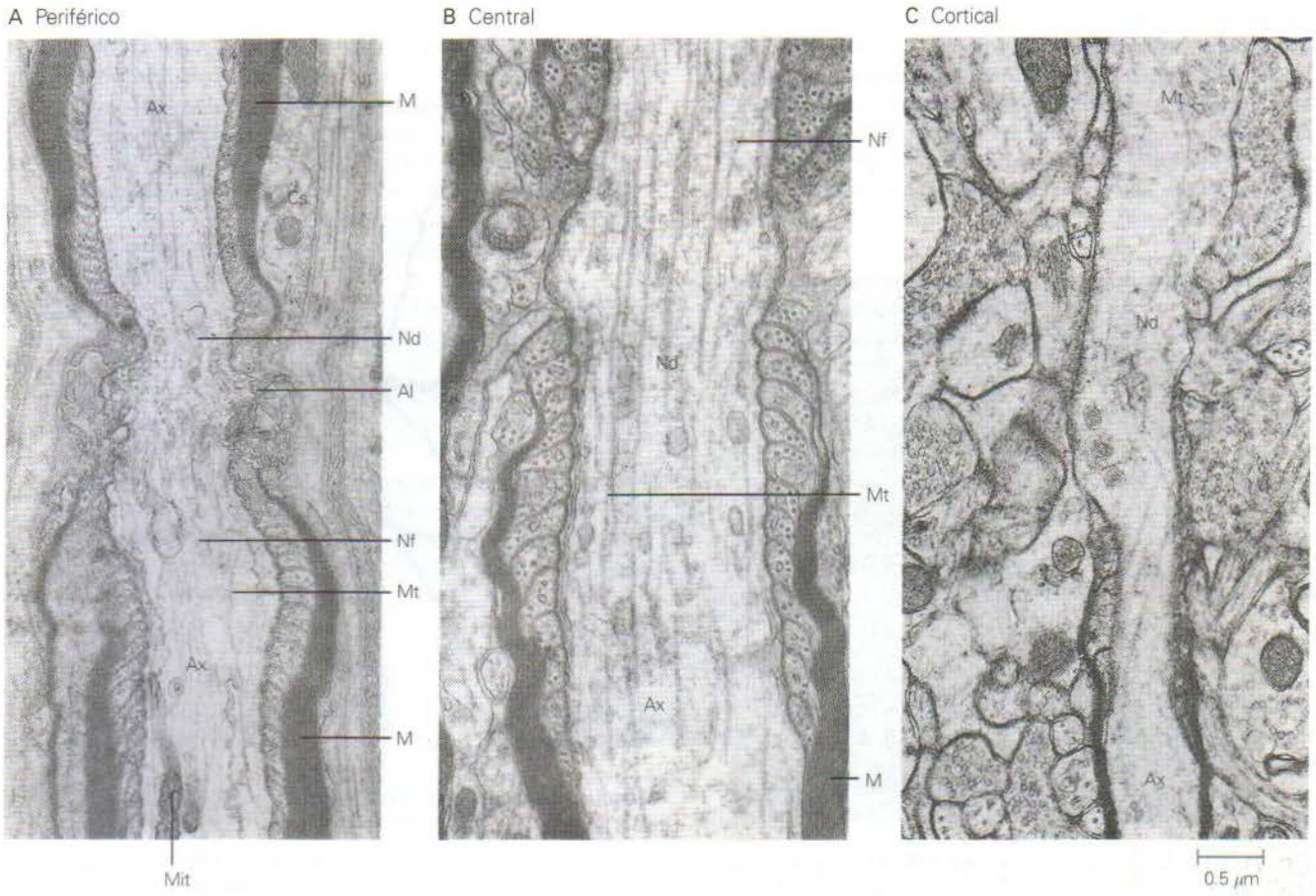


Figura 4-11. La vaina aislante de mielina posee huecos con intervalos regulares llamados anillos o nódulos de Ranvier. Las microfotografías electrónicas muestran la región de los anillos en axones del sistema nervioso periférico, la médula espinal y la corteza cerebral. El axón (**Ax**), discurre de arriba abajo en las tres microfotografías. El axón está revestido de numerosas capas de mielina (**M**), que falta en los anillos o nódulos (**Nd**), donde queda expuesto el axolema (**Al**). (En el sistema nervioso periférico la célula de sostén responsable de la mielinización se denomina célula de Schwann (**CS**), y en el sistema nervioso central es un oligodendrocito.) Los elementos del citoesqueleto que se pueden ver dentro del axón son los microtúbulos (**Mt**) y los neurofilamentos (**Nf**). También se ven mitocondrias (**Mit**). (Tomado de Peters y cols., 1991.)

crotúbulos y los microfilamentos permite a la neurona madura la retracción de las prolongaciones viejas y la extensión de otras nuevas.

Además de servir como citoesqueleto, los microtúbulos y los filamentos de actina actúan como vías a lo largo de las cuales otros orgánulos y proteínas son impulsados por motores moleculares. Como estos polímeros filamentosos son polares, cada motor impulsa su carga de orgánulos en una sola dirección. En el axón todos los microtúbulos están dispuestos en paralelo, con el extremo positivo alejado del cuerpo celular y el extremo negativo hacia el cuerpo celular. Esta orientación sistemática permite el movimiento ordenado de distintas clases de orgánulos a lo largo del axón, manteniendo así la distribución especial de orgánulos por toda la célula. Sin embargo, en las dendritas están mezclados microtúbulos de polaridades opuestas, y esto explica por qué los orgánulos del soma y las dendritas son similares. Los motores de actina, llamados *miosinas*, median otros tipos de motilidad celular, incluida la extensión de prolongaciones. Se cree que la miosina se ocupa también de la translocación de los orgánulos membranosos en el citoplasma cortical. En el músculo la actomiosina es responsable de la contracción (Capítulo 34).

Las neuronas mediadoras del reflejo miotático difieren en su morfología y en la sustancia transmisora

La relación entre la estructura y la función neuronales puede verse comparando las neuronas sensitivas y motoras que median el reflejo miotático. Como se ha descrito en el Capítulo 2, el componente monosináptico del reflejo miotático es un circuito simple de dos neuronas, que

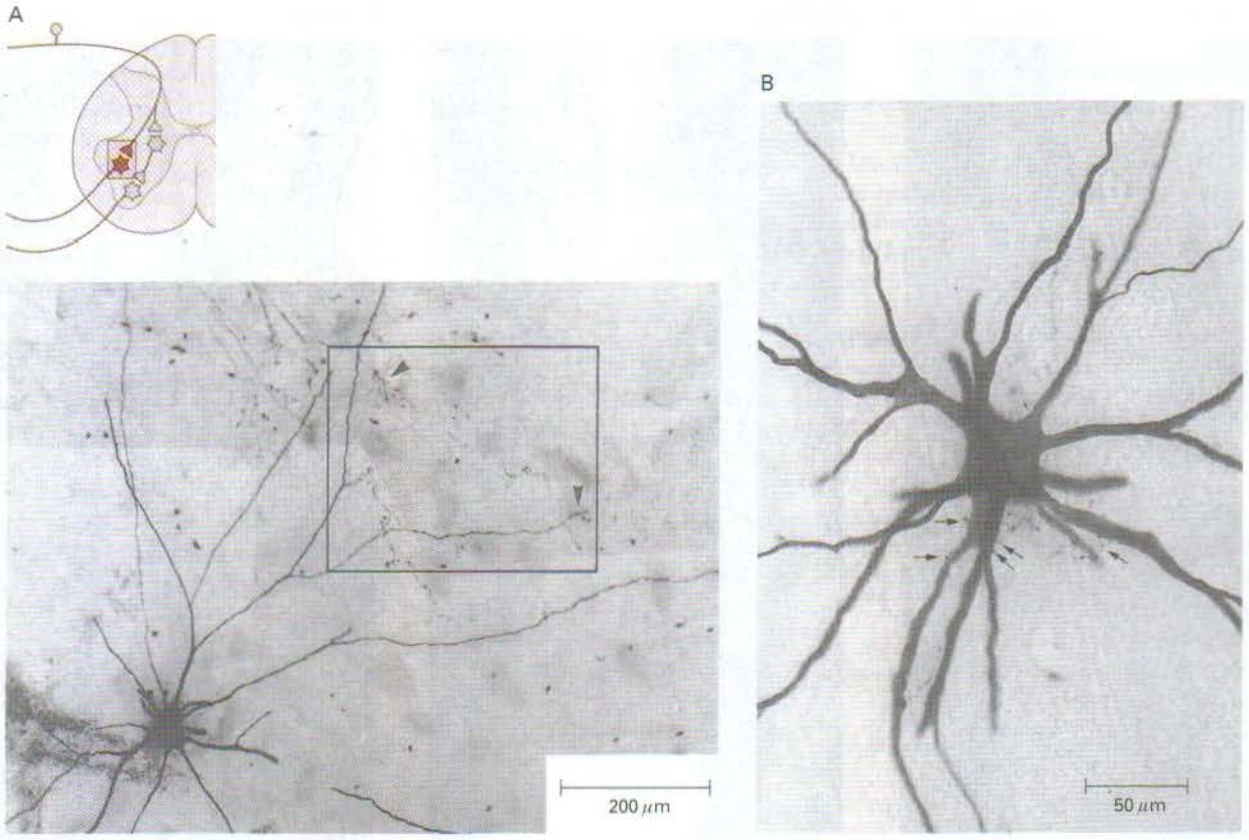


Figura 4-12. Estructura dendrítica de una neurona motora espinal.

A. Microfotografía óptica de una neurona motora en la región lumbosacra de la médula espinal de un gato. El cuerpo celular se muestra en la parte inferior izquierda de la imagen. El recuadro muestra las ramas dendríticas distales que reciben contactos (**flechas**) de neuronas sensitivas (aferentes Ia). Tanto las neuronas sensitivas como motoras se identificaron por la inyección de la enzima peroxidasa de rábano picante, que sirve de marcador intracelular. Debido a que se trata de un corte dentro de una serie de ellos, se puede reconstruir el patrón dendrítico total de esta neurona motora. La **punta de flecha superior** identifica un contacto presináptico sobre una rama dendrítica de quinto orden, y la **punta de flecha inferior** señala un contacto sobre una rama de tercer orden. (Tomada de Brown y Fyffe, 1981.)

B. Contactos presinápticos (**flechas**) sobre dendritas primarias en los 45 μm más próximos al soma celular de la neurona motora que se muestra en **A.** (Tomado de Brown y Fyffe, 1984.)

consta de grandes neuronas sensitivas que reciben información del músculo y neuronas motoras que hacen contraerse a los músculos esqueléticos de la extremidad (Fig. 2-5).

La neurona sensitiva conduce información desde la periferia al sistema nervioso central

Las neuronas sensitivas del reflejo miotático transmiten información sobre el estado de la contracción muscular. Sus cuerpos celulares son redondos, con diámetros grandes (60-120 μm), y están localizados en los ganglios de las raíces dorsales en la vecindad inmediata de la médula espinal. En la madurez estas neuronas poseen una única prolongación axónica que se bifurca en dos ramas a escasa distancia del soma neuronal (Fig. 4-8). La rama periférica se proyecta hacia el músculo y la rama central hacia la médula espinal, donde forma sinapsis sobre los cuerpos celulares y las dendritas de las neuronas motoras (Fig. 4-9).

La rama periférica del axón sensitivo forma una espiral en torno a una fibra muscular fina especializada en el seno del huso muscular, un receptor sensitivo sensible al estiramiento (Fig. 4-10). La rama periférica tiene un diámetro de 14-18 μm y está revestida de una vaina aislante de mielina de 8-10 μm de espesor. (La mielinización se trata con cierto detalle más adelante en este capítulo.) La vaina de mielina tiene interrupciones regulares a lo largo del axón. En estos huecos, llamados nódulos o anillos de Ranvier, la membrana plasmática del axón (el axolema) está expuesta a lo largo de unos 0.5 μm al espacio extracelular (Fig. 4-11). Esta disposición incrementa extraordinariamente la velocidad de conducción del impulso nervioso a lo largo del axón (en los seres humanos 80 m/s)

debido a que la señal salta de un anillo sin mielina al siguiente por conducción saltatoria (véanse Capítulos 8 y 9).

La rama central del axón sensitivo penetra en la médula espinal por el asta posterior, donde se bifurca en ramas que ascienden y descienden por la médula espinal. Las fibras colaterales del axón forman sinapsis sobre las neuronas motoras del asta anterior. Cuando se excita, la neurona sensitiva libera L-glutamato, un aminoácido excitador (véase Capítulo 15) que despolariza las neuronas motoras.

La neurona motora transmite las órdenes motoras centrales a la fibra muscular

El axón de cada neurona sensitiva contacta directamente con dos clases de neuronas motoras: las que inervan el músculo en el que está localizada la terminación sensitiva (el músculo *homónimo)* y aquellas que inervan otros músculos que colaboran en la extensión de la rodilla (músculos *sinérgicos*). Ambos tipos de neuronas motoras están situados en el asta anterior de la médula espinal. Las neuronas motoras tienen cuerpos celulares grandes y su núcleo es característico por la presencia de un nucléolo prominente (véase Fig. 4-8B).

A diferencia de las células de los ganglios de la raíz dorsal, que no poseen dendritas, las neuronas motoras presentan varios árboles dendríticos que surgen directamente del soma. Cada árbol dendrítico es complejo, generado por la ramificación extensa de las dendritas primarias (Fig. 4-12). El número total de ramas dendríticas terminales por célula es a menudo mayor de 100. El promedio de longitud de una dendrita, desde el soma neuronal a su extremo, es aproximadamente de 20 diámetros del cuerpo celular (1 mm), pero algunas ramas tienen el doble de longitud. Las ramas se proyectan radialmente, de forma que la estructura dendrítica de una única neurona motora puede extenderse en el seno de la médula espinal en un área de unos 2 ó 3 mm de diámetro. Estas amplias estructuras dendríticas son características de las neuronas centrales, cuya descarga está regulada por la información de muchas neuronas. Unas extensiones dendríticas cortas especializadas llamadas *espinas* sirven para aumentar el área de la neurona disponible para entradas sinápticas. Las espinas dendríticas suponen un compartimiento bioquímico y eléctrico en el que son recibidas y procesadas inicialmente las señales; su morfología se analiza más adelante en este capítulo.

El ARN mensajero es transportado a lo largo de las dendritas y parece estar concentrado en la base de las espinas dendríticas. En las dendritas se produce cierta síntesis proteica, lo que indica que las dendritas son extensiones funcionales del cuerpo celular, donde se sintetiza la mayoría de las proteínas. Concuerda con esta idea el hecho de que el citoesqueleto de las dendritas es más parecido al del cuerpo celular que al de los axones. Se cree que la síntesis local de proteínas en las dendritas desempeña un papel importante en la plasticidad sináptica.

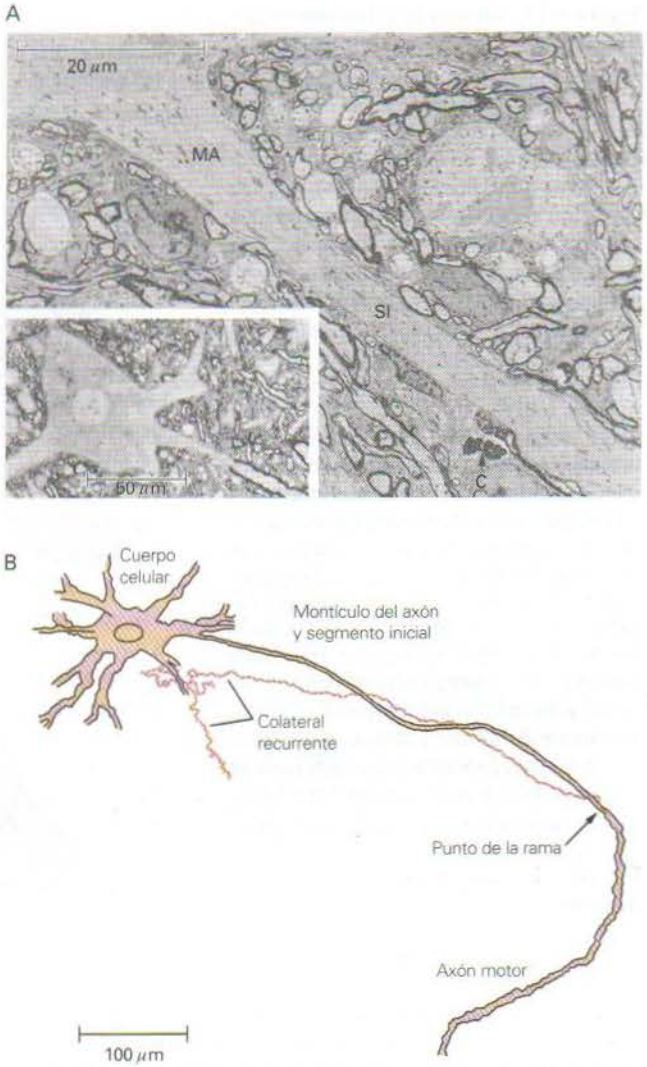


Figura 4-13. El axón de la neurona motora espinal tiene ramas que hacen contacto sináptico con varias interneuronas y, rara vez, una conexión recurrente (de retroacción) sobre la neurona motora.

A. Microfotografía electrónica de una neurona motora espinal de gato que muestra el soma, el montículo del axón (**MA**), el segmento inicial (**SI**) y la primera parte de la porción mielínica del axón. Las células gliales rodean la primera parte del axón. También es visible un corte transversal de un capilar (**C**). El recuadro muestra dos dendritas que emergen de lados opuestos del soma. (Tomado de Conradi, 1969.)

B. Es típico que los axones de las neuronas motoras desprendan de una a cinco ramas recurrentes que suelen hacer sinapsis con interneuronas inhibidoras. En raros casos una rama axónica (una colateral recurrente) hace contacto directo con su propio cuerpo celular. (Cortesía de R. E. Burke.)

Cada neurona motora sólo origina un axón, de unos 20 μm de diámetro, en un lugar del cuerpo celular denominado *montículo del axón*. El montículo del axón y el segmento inicial (amielínico) del axón alcanzan una longitud aproximada del diámetro de un cuerpo celular

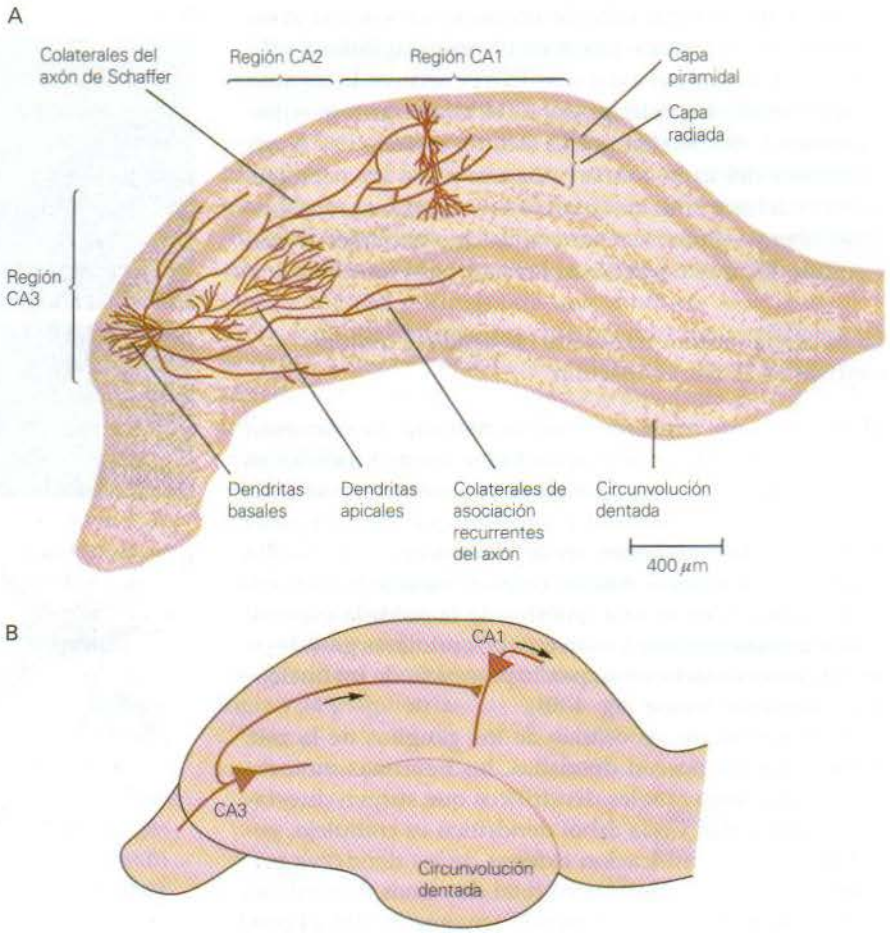


Figura 4-14. Células piramidales en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo.

A. Ilustración compuesta del hipocampo y la circunvolución dentada de la rata. Una ventaja experimental importante del hipocampo para la investigación en neurociencia es su estructura muy laminar. Un corte con tinción de Nissl muestra bandas oscuras que representan acumulaciones de cuerpos neuronales en la capa piramidal del hipocampo. El hipocampo se puede dividir en tres regiones separadas —CA1, CA2 y CA3— basándose en el tamaño y las conexiones de las células piramidales que residen en ellas. Se ha marcado cada célula con un marcador intracelular (peroxidasa de rábano picante o leucoaglutinina de *Phaseolus vulgaris*) a través de cortes contiguos de 400 μm y se ha reconstruido por ordenador. Las dendritas de las células Ca3 se muestran como líneas finas y las colaterales del axón como líneas gruesas. Las colaterales de los axones CA3 inervan otras células CA3 (las colaterales de asociación del axón) y las células piramidales CA1 (colaterales de Schaffer). Estos axones discurren por la capa radiada. Sólo se muestran las dendritas de la célula piramidal CA1.

B. Esquema del hipocampo que muestra las conexiones entre dos neuronas piramidales a través de las colaterales del axón de Schaffer.

(Fig. 4-13). En torno a la mitad de la superficie del montículo del axón y tres cuartas partes de la membrana dendrítica están revestidas de *botones sinápticos*, las terminaciones análogas a botones de los axones de las neuronas presinápticas (véase Fig. 4.8B). El montículo del axón y el segmento inicial del axón funcionan como *zona desencadenante*, el lugar en el cual se integran muchas señales recibidas de otras neuronas y se genera el potencial de acción, la señal de salida de la neurona (véase Capítulo 9).

Cerca del soma celular el axón desprende varias ramas *colaterales recurrentes* (Fig. 4-13). Estas ramas se llaman recurrentes porque muchas de ellas se proyectan de vuelta hacia la neurona motora y modifican la actividad de la célula. Sin embargo, es más frecuente que las colaterales recurrentes formen sinapsis en un tipo especial de interneurona de la médula espinal, la célula de Renshaw. Estas interneuronas hiperpolarizan a las neuronas motoras, empleando el neurotransmisor L-glicina, y así inhiben la activación de las neuronas motoras.

Además, las neuronas motoras reciben impulsos excitadores de otras neuronas motoras, así como estímulos excitadores e inhibitorios de interneuronas dirigidas por las fibras descendentes del encéfalo que controlan y coordinan los movimientos. Estas aferencias sinápticas, junto con el estímulo excitador de las neuronas sensitivas primarias y la inhibición de la célula de Renshaw, se integran por mecanismos que se describen en el Capítulo 12.

Una sola neurona motora forma sinapsis con varias células musculares

Una diferencia llamativa entre las neuronas motoras y sensitivas es la localización de sus entradas sinápticas. La neurona sensitiva posee pocos o ningún botón en su cuerpo celular o a lo largo de la rama periférica de su axón. Su entrada de información fundamental procede de los receptores sensitivos en la terminal de su axón periférico. Por el contrario, la neurona motora recibe información primaria y modificadora por todas las dendritas y por su cuerpo celular. (Casi todos los botones presinápticos de las neuronas motoras están localizados sobre las ramas dendríticas; sólo el 5 % lo está sobre el soma.). Las sinapsis situadas sobre la neurona motora están distribuidas según un patrón funcional. La mayoría de las sinapsis

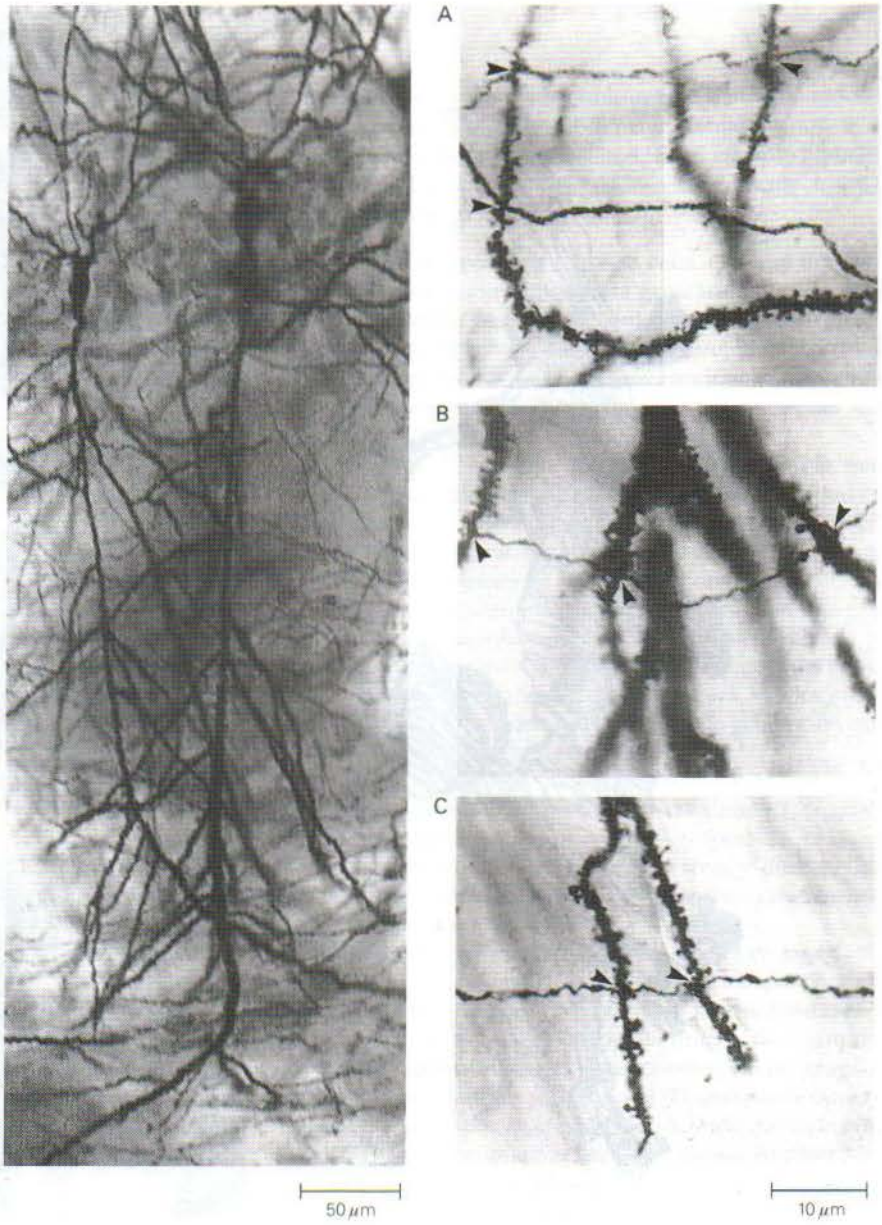


Figura 4-15. Las células piramidales en la región CA3 del hipocampo forman sinapsis sobre las dendritas de las células CA1 en la capa radiada.

Izquierda: Microfotografía de una célula piramidal CA1 con tinción de Golgi, con dendritas que se extienden hacia abajo, 350 μm en el interior de la capa radiada.

Derecha: Tres microfotografías muestran sinapsis formadas sobre esta célula CA1 por células CA3. **A.** Los axones de dos neuronas CA3 forman sinapsis sobre una dendrita a 50 μm del soma de una neurona CA1. **B.** Un único axón CA3 forma sinapsis sobre dendritas a 259 μm del cuerpo celular. **C.** Un único axón CA3 forma sinapsis sobre dos dendritas a 263 μm del cuerpo celular. (Tomado de Sorra y Harris, 1993.)

inhibitorias están situadas sobre el cuerpo celular o en su proximidad, mientras que las excitadoras lo están a lo largo de las dendritas. Los estímulos inhibitorios están localizados estratégicamente cerca de la zona desencadenante para tener la máxima influencia sobre el recuento final de entradas sobre la neurona (véase Capítulo 12).

El flujo de información de las neuronas sensitivas a las motoras es tanto divergente como convergente. Cada neurona sensitiva entra en contacto con 500 a 1000 neuronas motoras y es típico que forme de dos a seis sinapsis sobre una única neurona motora (divergencia de información). Al mismo tiempo, cada neurona motora recibe señales de muchas neuronas sensitivas (convergencia de información); para que una neurona motora alcance el umbral de activación son necesarias entradas de más de 100 neuronas sensitivas.

Los axones que median el reflejo miotático en la pierna dejan la región lumbosacra de la médula y se unen al nervio femoral. (Los axones motores y las fibras sensitivas siguen el mismo camino periférico hacia el músculo.) Cuando la neurona motora penetra en el músculo se ramifica en muchas ramas amielínicas, cada una de las cuales mide tan sólo unas pocas micras de diámetro. Estas fibras terminales discurren a lo largo de la superficie de una fibra muscular y forman muchos contactos sinápticos denominados *placas motoras*. Estas sinapsis son las sinapsis mejor conocidas del sistema nervioso (véase Capítulo 11).

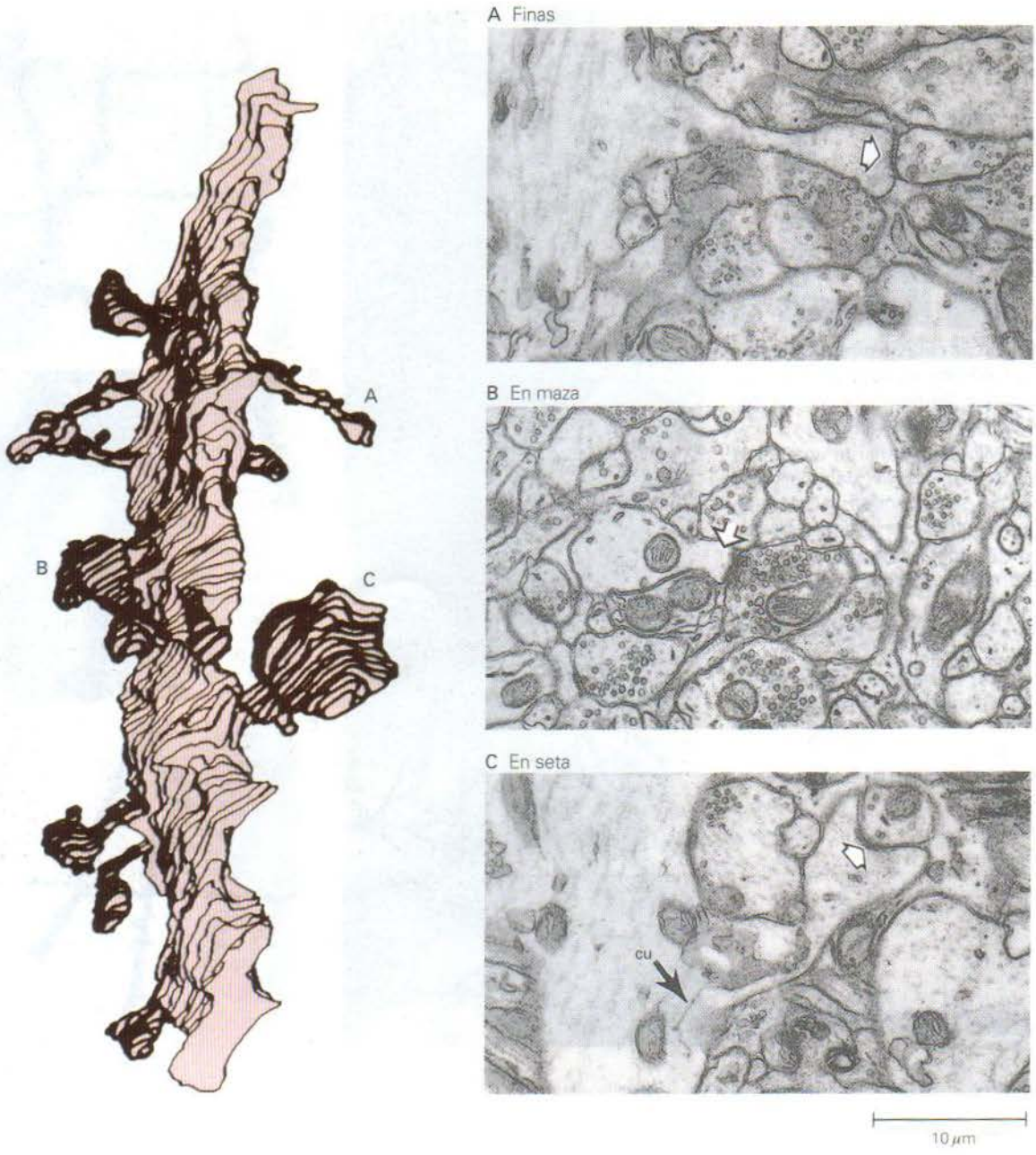


Figura 4-16. Las dendritas de las células piramidales en la región CA1 del hipocampo son portadoras de diversas clases de espinas.

Izquierda: La diversidad de las formas de las espinas dendríticas es evidente incluso a lo largo de un corto segmento de la dendrita madura en esta reconstrucción tridimensional de una serie de microfotografías electrónicas. (Tomada de Harris y Stevens, 1989.)

Derecha: Tres microfotografías ilustran los detalles de diferentes tipos de espinas dendríticas. **A.** Espina dendrítica fina del día 15 posterior al nacimiento en el hipocampo de rata. La densidad postsináptica se muestra como la superficie de recepción engrosada (**flecha hueca**) localizada a través del axón presináptico, que tiene vesículas redondas transparentes. **B.** Las espinas en maza que contienen densidades postsinápticas (**flecha hueca**) son pequeñas y raras en el hipocampo maduro. Sus correlatos de mayor tamaño (no mostrados) predominan en el cerebro inmaduro. **C.** Las espinas en forma de seta tienen una cabeza más grande. Estas espinas están presentes en el decimoquinto día, como se muestra aquí. Las espinas inmaduras contienen cisternas planas de retículo endoplásmico liso, algunas con aspecto de cuentas (**cu**). La sinapsis con la densidad postsináptica está señalada por la **flecha hueca**. (Tomada de Harris y cols, 1992.)

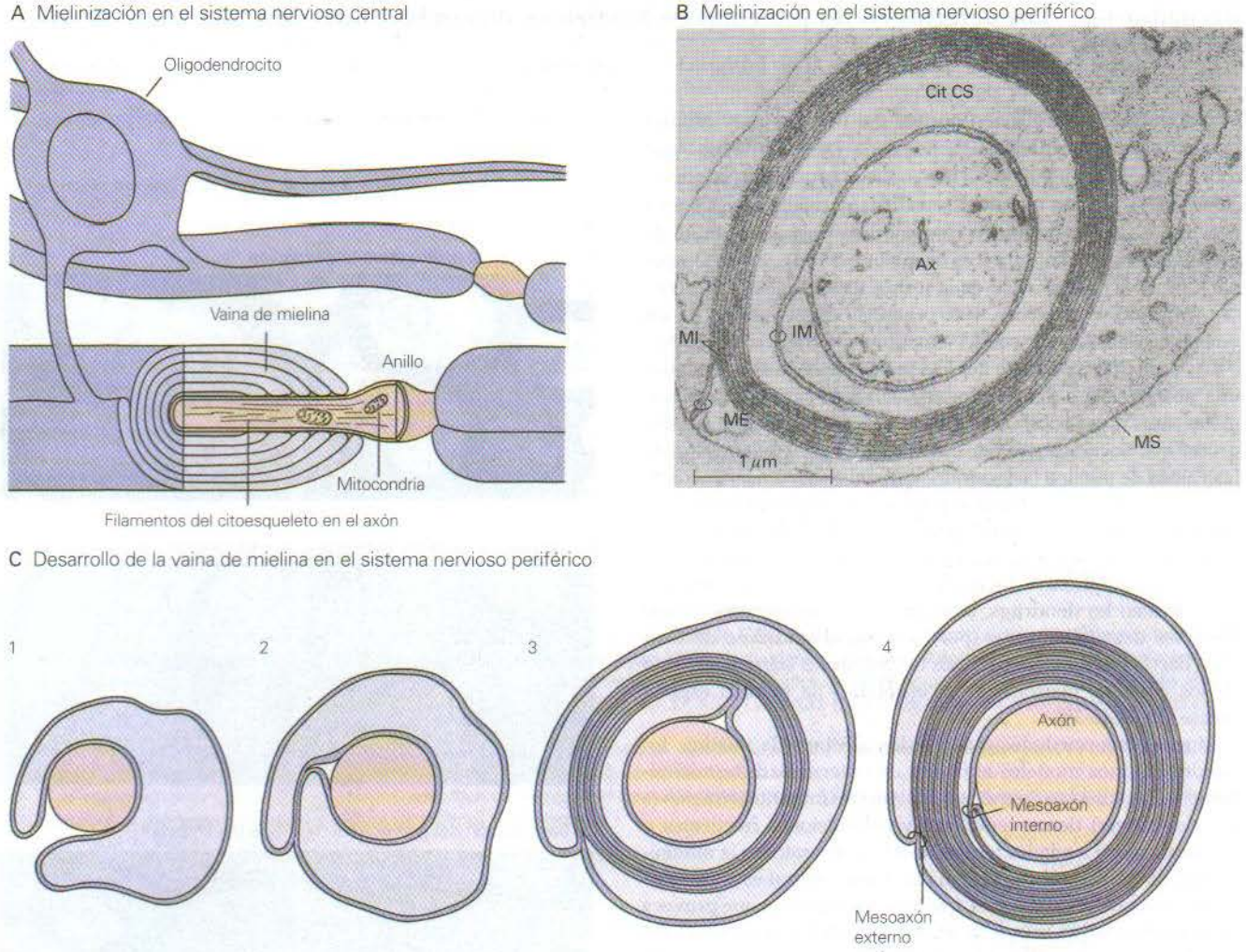


Figura 4-17. Los axones de las neuronas centrales y periféricas están aislados por una vaina de mielina.

A. Un axón del sistema nervioso central recibe su vaina de mielina de un oligodendrocito. (Adaptado de Bunge, 1968.)

B. Microfotografía electrónica de un corte transversal a través de un axón (**Ax**) en el nervio ciático del ratón. Las laminillas en espiral de la vaina de mielina (**MI**) empiezan en una estructura denominada mesoaxón interno (**IM**; rodeado por un círculo). La vaina en espiral todavía está desarrollándose y se ve saliendo de la membrana superficial (**MS**) de la célula de Schwann, que se continua con el mesoaxón externo (**ME**). El citoplasma de la célula de Schwann (**Cit CS**) sigue presente, próximo al axón; finalmente, éste sale y la vaina se compacta. (Tomado de Dyck y cols, 1984.)

C. Una fibra nerviosa periférica es mielinizada por una célula de Schwann. (Adaptado de Williams y cols., 1989.)

Cada fibra muscular sólo recibe el contacto de un único axón, pero un solo axón motor inerva varias fibras musculares. El axón y las fibras musculares que inerva constituyen una *unidad motora*. Las fibras musculares inervadas por un axón motor están ampliamente dispersas y se superponen con fibras musculares de otras unidades motoras. El número de fibras musculares inervadas por un único axón varía en todo el cuerpo, dependiendo de la masa de la parte del cuerpo que se ha de mover. Así, en la pierna un solo axón motor inerva más de 1000 fibras musculares, mientras que en el ojo un único axón entra en contacto con menos de 100 fibras musculares. Un índice de inervación menor permite mayor precisión en el control del movimiento.

Las neuronas sensitivas y motoras que median el reflejo miotático difieren en su aspecto, localización en el sistema nervioso, distribución de sus axones y dendritas, y las entradas que reciben. Todas estas características citológicas tienen importantes consecuencias en la conducta. Además, los dos tipos de células difieren bioquímicamente porque emplean distintos neurotransmisores (aunque ambos transmisores son excitadores). Por ejemplo, la neurona motora, cuyo neurotransmisor es la acetilcolina, requiere una serie de moléculas que comprenden la enzima biosintética colina acetiltransferasa y un transportador específico de la colina, un precursor esencial en la síntesis de acetilcolina (Capítulo 15).

Recuadro 4-1. Los defectos en las proteínas de la mielina alteran la conducción de las señales nerviosas

Debido a que la conducción normal del impulso nervioso depende de las propiedades aislantes de la vaina de mielina que rodea el axón, la mielina defectuosa puede causar graves alteraciones de la función motora y sensitiva. La mielina del sistema nervioso central y periférico contiene una clase importante de proteínas, las proteínas básicas de mielina (PBM), que desempeñan un papel fundamental en la formación de mielina compacta. Al menos se producen siete proteínas emparentadas de un único gen de PBM por corte y empalme alternativo del ARN.

Las proteínas básicas de mielina son capaces de desencadenar una potente respuesta inmunitaria. Cuando se inyectan a animales causan una encefalomielitis alérgica experimental, un síndrome que se caracteriza por inflamación local y destrucción de las vainas de mielina (*desmielinización*) del sistema nervioso central. Esta enfermedad experimental se ha empleado como modelo de esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante frecuente en el ser humano. Debido a que la desmielinización lentifica la conducción del potencial de acción tanto en los axones como en las dendritas, la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes (por ejemplo, el síndrome de Guillain Barré) pueden tener efectos devastadores sobre la función de los circuitos neuronales del encéfalo y la médula espinal (véase Capítulo 35).

Muchas enfermedades que pueden afectar a la mielina, incluidos algunos modelos animales de enfermedad desmielinizante, tienen una base genética. Los ratones mutantes *tiritones* (*o shi*; de *shiverer*) tienen temblores y convulsiones frecuentes y tienden a morir a edades tempranas. En estos ratones la mielinización de los axones del sistema nervioso central es muy deficiente, y la que se produce es anormal. La mutación que provoca esta enfermedad es una deleción de cinco de los seis exones del gen de la proteína básica de mielina, que en el ratón está situada en el cromosoma 18. La mutación es recesiva; el ratón padecerá la enfermedad sólo si ha heredado el gen defectuoso de los dos progenitores. Los ratones *tiritones* que heredan los dos genes defectuosos sólo poseen aproximadamente el 10 % de la proteína básica de mielina que se encuentra en ratones normales.

Cuando el gen natural se inyecta en huevos fecundados del mutante *tiritón* con el fin de rescatar al mutante, el ratón transgénico resultante expresa el gen natural pero sólo produce el 20 % de las cantidades normales de proteínas básicas de mielina. Sin embargo, la mielinización de las neuronas centrales en los ratones transgénicos está muy mejorada. Aunque todavía tienen temblores ocasionales, los ratones transgénicos no sufren convulsiones y su vida tiene una duración normal (Fig. 4-18).

La mielina central y periférica contiene también una proteína característica denominada glucoproteína asociada a mielina (MAG; *myelin associated glycoprotein*). La MAG pertenece a una superfamilia emparentada con las inmunoglobulinas y comprende varias proteínas importantes de la superficie celular a las que se atribuye una participación en el reconocimiento entre las células (por ejemplo, los antígenos del complejo principal de

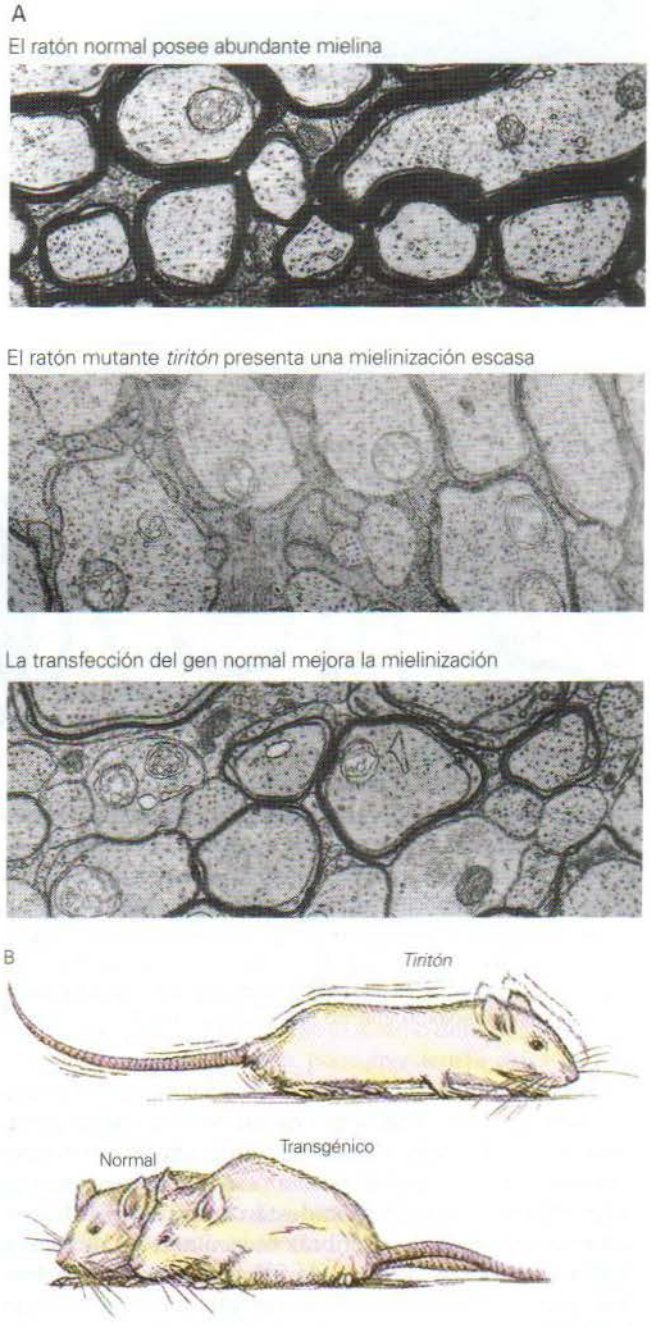


Figura 4-18. Un trastorno genético de la mielinización en ratones (mutantes *tiritones*) se puede curar en parte mediante la transfección de un gen normal que codifica la proteína básica de mielina.

A. La microfotografía electrónica muestra el estado de mielinización del nervio óptico en un ratón normal, un mutante *tiritón* y un mutante sometido a transfección del gen de proteína básica de mielina. (Readhead y cols., 1987.)

B. La mielinización es incompleta en el mutante *tiritón*. Como resultado muestra defectos de la postura y debilidad. La inyección del gen natural al huevo fecundado del mutante mejora la mielinización. El ratón normal y el mutante *tiritón* transfectado parecen llenos de vida.

histocompatibilidad, los antígenos de superficie de las células T y la molécula de adherencia de las neuronas o NCAM [*neural cell adhesion molecule*]). Las células de Schwann expresan MAG durante las fases tempranas de la mielinización periférica y terminan por formar parte de la mielina madura (compacta). Ésta se encuentra situada fundamentalmente en el borde de la vaina de mielina madura, inmediatamente junto al axón. Su expresión temprana, localización subcelular y similitud estructural con otras proteínas de reconocimiento superficiales sugiere que se trata de una molécula de adherencia importante para el inicio del proceso de mielinización. Se producen dos isoformas de MAG a partir de un único gen por corte y empalme alternativo del ARN.

Más de la mitad del total de la proteína de la mielina central es un proteolípido característico, el PLP, que posee cinco dominios que atraviesan la membrana. Los proteolípidos difieren de las lipoproteínas en que son insolubles en agua. Los proteolípidos sólo se disuelven en disolventes orgánicos porque contienen largas cadenas de ácidos grasos unidos covalentemente a residuos de aminoácidos por toda la molécula de proteolípido. Por el contrario, las lipoproteínas son complejos no covalentes de proteínas y lípidos estructurados de tal forma que pueden servir como portadores solubles en la sangre de la fracción lipídica.

Se conocen numerosas mutaciones del proteolípido PLP, tanto en seres humanos como en otros mamíferos (por ejemplo, el ratón *jimpy*). La enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, una enfermedad humana heterogénea ligada al cromosoma X, es consecuencia de una mutación de PLP. Casi todas estas mutaciones se producen en un dominio de la molécula que abarca todo el espesor de la membrana. Todos estos animales mutantes tienen cantidades disminuidas de la proteína mutada y muestran hipomielinización, degeneración y muerte de oligodendrocitos. Estas observaciones sugieren que el proteolípido participa en la formación de mielina compacta.

La principal proteína de la mielina periférica madura, proteína cero de la mielina (MPZ o P_0), abarca el espesor del plasmalema de la célula de Schwann. Tiene un dominio intracelular básico y, al igual que la glucoproteína asociada a mielina, es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La parte glucosilada extracelular de la proteína, que contiene el dominio de inmunoglobulina, funciona como una proteína de adherencia homófila durante el enrollado y compactación de la mielina interaccionando con dominios idénticos situados en la superficie de la membrana opuesta. Los ratones P_0 obtenidos por ingeniería genética en los que se ha eliminado la función de la proteína P_0 de mielina muestran mala coordinación motora, temblores y, en ocasiones, convulsiones.

La observación de ratones mutantes *tiritones (trembler)* condujo a la identificación de la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22; *peripheral myelin protein* 22). Esta proteína de la célula de Schwann abarca a la membrana cuatro veces y normalmente está presente en la mielina compacta. La PMP22 está alterada en un único aminoácido. En los humanos se encuentra una proteína similar, codificada por un gen situado en el cromosoma 17.

Aunque varias neuropatías periféricas hereditarias se deben a mutaciones del gen de PMP22 del cromosoma 17, la causa de una forma de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es una duplicación del ADN de este gen (Fig. 4-19). La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la neuropatía hereditaria periférica más frecuente, se caracteriza por debilidad muscular progresiva, llamativa disminución de la conducción en los nervios periféricos, y ciclos de desmielinización y remielinización. Debido a que los dos genes duplicados son activos, la enfermedad se debe a un aumento de la producción de PMP22 (un incremento de dos o tres veces de la dosis del gen) y no a una reducción de una proteína mutante.

(continúa)

Recuadro 4-1. Los defectos en las proteínas de la mielina alteran la conducción de las señales nerviosas (continuación)

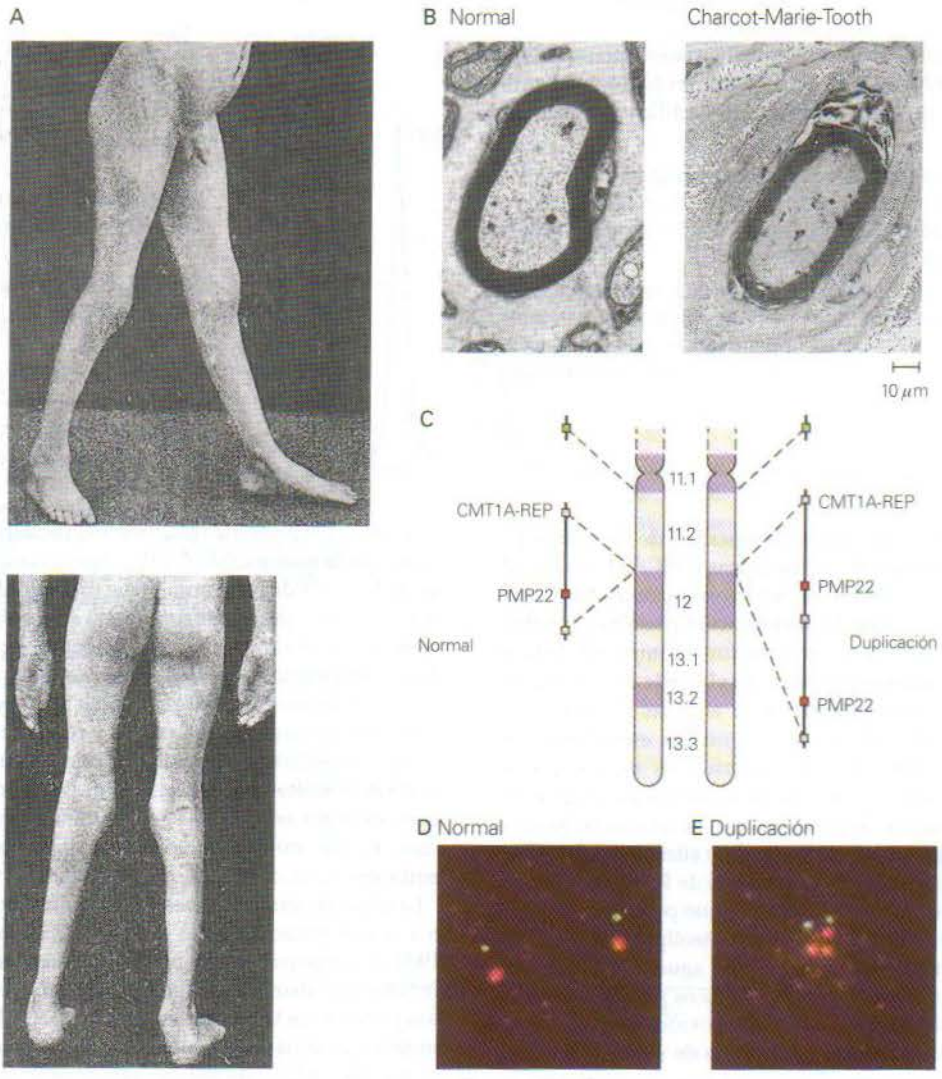


Figura 4-19. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (tipo 1A) es consecuencia de los efectos de la dosis de genes.

A. Un paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth muestra alteración de la marcha y deformidades (de la descripción original de la enfermedad. Charcot, 1886).

B. Biopsias del nervio safeno externo de un individuo normal (de AP Hays, Columbia University) y de un paciente con enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (tomado de Lupski y García, 1993).

C. El trastorno de la mielinización de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth se debe a un aumento de la producción de proteína de mielina periférica PMP22. El aumento se debe a la duplicación de una región normal de 1.5 megabases del ADN del brazo corto del cromosoma 17 en 17p11.2-p12. El gen PMP22 está flanqueado por dos secuencias de repetición similares, como se muestra en la representación de un cromosoma 17 normal. Los individuos normales tienen dos cromosomas normales. En pacientes con la enfermedad la duplicación tiene como consecuencia dos genes PMP22 funcionantes, cada uno de los cuales está flanqueado por la secuencia repetida. Las regiones normales y duplicadas se muestran en los diagramas expandidos, indicados por las líneas de puntos. (Se piensa que las repeticiones originaron la duplicación inicial, que después se heredó. Se cree que la presencia de dos secuencias flanqueadoras similares con homología con un elemento transponible aumenta la frecuencia de entrecruzamiento desigual en esta región del cromosoma 17, porque las repeticiones aumentan la probabilidad de emparejamiento erróneo de los dos cromosomas de los progenitores en el óvulo fecundado.)

D-E. Aunque una duplicación grande, de 30 megabases, no se puede detectar en el examen habitual de los cromosomas con el microscopio óptico, se pueden obtener pruebas microscópicas de la duplicación empleando hibridación *in situ* con fluorescencia. Con esta técnica, el gen de PMP22 se detecta con una sonda de oligonucleótido marcada con el colorante Rojo de Texas. Para la hibridación *in situ* de la misma muestra se emplea una sonda de oligonucleótido marcada con fluoresceína, un colorante fluorescente verde que hibrida con la región 11.2 (indicado en verde cerca del centrómero). Un núcleo de un sujeto normal (**D**) muestra una parte de los cromosomas, cada uno de los cuales presenta un punto rojo (el gen de PMP22) por cada punto verde. En un núcleo de un paciente con la enfermedad (**E**) existe un punto rojo adicional, que indica que un cromosoma tiene un gen PMP22 y el otro dos genes PMP22.

Las neuronas piramidales de la corteza cerebral tienen árboles dendríticos más amplios que las neuronas motoras espinales

Así como las neuronas motoras son las principales neuronas de proyección excitadoras de la médula espinal, las células piramidales son las neuronas de proyección excitadoras de la corteza cerebral. Las células piramidales de diferentes regiones corticales son morfológicamente similares y emplean como transmisor el L-glutamato. Aquí nos vamos a centrar en las células piramidales del hipocampo, una estructura importante para el almacenamiento de la memoria.

El hipocampo se divide en dos regiones principales, CA3 y CA1. En ambas regiones los cuerpos celulares de las células piramidales están situados en una capa continua única, la capa piramidal (Fig. 4-14). A diferencia de las de las neuronas motoras de la médula espinal, las células piramidales no tienen un árbol dendrítico sino dos, y surgen de extremos opuestos del soma: las dendritas basales emergen del lado que origina el axón, y las dendritas apicales surgen del lado opuesto del cuerpo celular.

La entrada excitadora de las neuronas piramidales CA1 es amplia. Unos 5000 axones de células piramidales CA3, incluida la vía colateral de Schaffer, convergen en una única célula CA1. Estas colaterales de Schaffer forman sinapsis a todos los niveles del árbol dendrítico de las células CA1 en la vecindad del cuerpo celular y a niveles más distantes (Fig. 4-15). Las conexiones formadas por las colaterales de Schaffer se denominan sinapsis *en passant* porque los axones CA3 continúan a través de la capa radiada, haciendo contacto con las dendritas de otras muchas células piramidales CA1.

La mayoría de las sinapsis se realizan sobre espinas dendríticas. En muchas partes del cerebro, las espinas poseen dos entradas, una excitadora y otra inhibidora. Sin embargo, en el área CA1, cada espina de las células piramidales sólo tiene una sinapsis, que es excitadora. Estas espinas poseen cuatro formas fundamentales: finas, en seta, ramificadas y en maza. (Fig. 4-16). El cuello de la espina restringe la difusión entre la cabeza de la espina y el resto de la dendrita. Así, cada espina puede funcionar como una región bioquímica diferenciada. Como veremos más adelante, esta compartimentación puede ser importante para alterar de forma selectiva la fuerza de las conexiones sinápticas durante el aprendizaje y la memoria.

Las células gliales producen la vaina de mielina aislante en torno a los axones conductores de señales

Los axones conductores de señales de las neuronas sensitivas y motoras están envainados en mielina a lo largo de la mayor parte de su trayectoria (véase Fig. 4-11). Actuando como aislante, la mielina acelera la transmisión a lo largo de los axones y por tanto es crucial para los movimientos reflejos rápidos, como el reflejo rotuliano. La vaina de mielina está dispuesta en forma de capas bimoleculares concéntricas de lípidos interpuestas entre capas de proteína (Fig. 4-17). El análisis bioquímico muestra que la composición de la mielina es similar a la de las membranas plasmáticas, y consiste en un 70 % de lípidos y un 30 % de proteínas, con una elevada concentración de colesterol y fosfolípidos.

Tanto la estructura laminar regular como la composición bioquímica de la vaina de mielina son consecuencia de cómo se forma la mielina a partir de la membrana plasmática. En el desarrollo del sistema nervioso periférico, antes de que tenga lugar la mielinización, los axones de las células sensitivas están situados a lo largo del nervio periférico en una depresión formada por una clase de células gliales llamadas células de Schwann. Las células de Schwann están dispuestas a lo largo del axón en intervalos que terminarán por convertirse en los anillos de Ranvier. La membrana celular externa de cada célula de Schwann rodea un único axón y forma una estructura de doble membrana llama *mesoaxón*, que se alarga y enrolla en torno al axón en capas concéntricas (Fig. 4-17C). El citoplasma de la célula de Schwann parece ser exprimido en el transcurso del proceso de envainado, cuando las prolongaciones de la célula de Schwann se condensan en las laminillas compactas de la mielina madura.

En el nervio femoral, portador de los axones sensitivos y motores que median el reflejo miotático, el axón sensitivo primario es de unos 0.5 m de largo y la distancia internodal de 1-1.5 mm; por tanto, a lo largo de una fibra primaria aferente entre el músculo del muslo y el ganglio de la raíz dorsal, donde radica el soma neuronal, existen unos 300 a 500 anillos de Ranvier. Dado que cada segmento internodal está formado por una única célula de Schwann, en la mielinización de un solo axón sensitivo periférico participan hasta 500 células de Schwann.

En el sistema nervioso central la mielinización de la rama central de los axones de la célula del ganglio de la raíz dorsal es hasta cierto punto diferente de la mielinización periférica. La célula glial responsable de elaborar la mielina central es el *oligodendrocito*, que generalmente envaina varios axones. Las células de Schwann y los oligodendrocitos difieren en su desarrollo y bioquímica. La expresión de los genes de mielina por las células de Schwann en el sistema nervioso periférico está regulada por el contacto entre el axón y la célula de Schwann que lo dota de mielina. Por el contrario, la expresión de los genes de mielina por los oligodendrocitos del sistema nervioso central parece depender de la presencia de astrocitos, el otro tipo fundamental de célula glial del sistema nervioso central.

Pueden producirse enfermedades específicas por la disfunción de propiedades especializadas de las neuronas. En particular, los trastornos de la mielinización del axón producen graves trastornos de la función motora y

sensitiva. Por ello, la comprensión de la bioquímica de la formación de la mielina aporta conocimientos importantes sobre el fundamento de algunas enfermedades neurológicas (Recuadro 4-1).

Resumen

Las neuronas poseen cuatro compartimientos característicos: las dendritas, para recibir señales de otras neuronas; el cuerpo celular o soma, que contiene el ADN que codifica las proteínas de la neurona y el complejo mecanismo para sintetizarlas; el axón, que se proyecta a largas distancias a las células efectoras (por ejemplo, otras neuronas o el músculo); y las terminales nerviosas, para liberar neurotransmisores en las sinapsis con las dianas.

En este capítulo hemos ilustrado este plan celular básico describiendo tres tipos de neuronas. Aunque todas estas células se ajustan a un plan básico, cada tipo presenta considerables diferencias, siendo las más evidentes la localización en el sistema nervioso central o periférico, la médula espinal o el encéfalo. También difieren en la localización de las entradas sinápticas sobre la célula y en los tipos de células efectoras a los que se proyectan. Además, el tamaño y la forma del cuerpo celular son variados, como lo son la distribución de los árboles dendríticos, el número de ramas del axón y el grado de mielinización. Bioquímicamente, la diferencia más evidente es el tipo de transmisor y, como veremos a lo largo de todo este libro, otros muchos componentes (por ejemplo, las enzimas que sintetizan neurotransmisores, las bombas que intercambian iones o recaptan sustancias neurotransmisoras, y los receptores que realizan la transducción de entradas físicas o bioquímicas).

La importancia funcional de muchas diferencias morfológicas es evidente. Por ejemplo, la neurona sensitiva del ganglio dorsal debe extender una prolongación en el sistema nervioso periférico, al igual que la neurona motora espinal. También está claro por qué la neurona motora tiene un árbol dendrítico más complejo que la neurona sensitiva: incluso las actividades reflejas simples requieren la coordinación de entradas, tanto excitadoras como inhibidoras, para regular unidades motoras específicas, y los movimientos intencionados aún necesitan mayor integración de los estímulos procedentes del cerebro.

La importancia funcional de algunas otras diferencias citológicas no es tan evidente, pero puede entenderse en el contexto de las actividades electrofisiológicas de neuronas concretas. Por lo tanto, el elevado número de dendritas y ramas axónicas de las neuronas piramidales corticales debe contribuir a la complejidad del procesamiento de la información en el cerebro.

James H. Schwartz
Gary L. Westbrook

Lecturas seleccionadas

Baldissera F, Hultborn H, Illert M. 1981. Integration in spinal neuronal systems. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 2, *Motor Control,* pp. 509-595. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Burke RE. 1990. Spinal cord: ventral horn. In: GM Shepherd (ed). *The Synaptic Organization of the Brain,* 3rd ed., pp. 88-132. New York: Oxford University Press.

Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). 1993. *Peripheral Neuropathy,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Lemke G. 1992. Myelin and myelination. In: Z Hall (ed). *An Introduction to Molecular Neurobiology,* pp. 281-312. Sunderland, MA: Sinauer.

Peters A, Palay SL, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells,* 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Rothwell J. 1994. *Control of Human Voluntary Movement,* 2nd ed. London: Chapman & Hall.

Siegel GJ, Agranoff SW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1999. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects,* 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven.

Referencias

Amaral DG, Ishizuka N, Claiborne B. 1990. Neurons, numbers and the hippocampal network. Prog Brain Res 83:1-11.

Amaral DG. 1993. Emerging principles of intrinsic hippocampal organization. Curr Opin Neurobiol 3:225-229.

Bershadsky AD, Vasiliev JM. 1988. *Cytoskeleton.* New York: Plenum.

Boyd IA, Smith RS. 1984. The muscle spindle. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert, R Bunge (eds). *Peripheral Neuropathy,* 2nd ed., 1:171-202. Philadelphia: Saunders.

Brown AG, Fyffe RE. 1981. Direct observations on the contacts made between la afferent fibres and α-motoneurones in the cat's lumbosacral spinal cord. J Physiol (Lond) 313:121-140.

Brown AG, Fyffe REW. 1984. *Intracellular Staining of Mammalian Neurones.* London: Academic.

Bunge RP. 1968. Glial cells and the central myelin sheath. Physiol Rev 48:197-251.

Burke RE. 1981. Motor units: anatomy, physiology, and functional organization. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 2, *Motor Control,* pp. 345-422. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Burke RE, Dum RP, Fleshman JW, Glenn LL, Lev-Tov A, O'Donovan MJ, Pinter MJ. 1982. An HRP study of the relation between cell size and motor unit type in cat ankle extensor motoneurons. J Comp Neurol 209:17-28.

Cameron PL, Sudhof TC, Jahn R, De Camilli P. 1991. Colocalization of synaptophysin with transferrin receptors: im-

plications for synaptic vesicle biogenesis. J Cell Biol 115:151-164.

Charcot J-M, Marie P. 1886. Sur une forme particulière d'atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. Rev Med 6:97-138.

Conradi S. 1969. Ultrastructure and distribution of neuronal and glial elements on the motoneuron surface in the lumbosacral spinal cord of the adult cat. Acta Physiol Scand 332:5-48 (Suppl.).

De Camilli P, Moretti M, Donini SD, Walter U, Lohmann SM. 1986. Heterogeneous distribution of the cAMP receptor protein RII in the nervous system: evidence for its intracellular accumulation on microtubules, microtubule-organizing centers, and in the area of the Golgi complex. J Cell Biol 103:189-203.

Dogiel AS. 1908. *Der Bau der Spinalganglien des Menschen und der Säugetiere.* Jena: Fischer.

Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds). 1984. *Peripheral Neuropathy,* 2nd ed. Vols. 1, 2. Philadelphia: Saunders.

Gulyas AI, Miles R, Hájos N, Freund TF. 1993. Precision and variability in postsynaptic target selection of inhibitory cells in the hippocampal CA3 region. Eur J Neurosci 5:1729-1751.

Harris KM, Stevens JK. 1989. Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. J Neurosci 9:2982-2997.

Harris KM, Jensen FE, Tsao B. 1992. Three-dimensional structure of dendritic spines and synapses in rat hippocampus (CA1) at postnatal day 15 and adult ages: implications for the maturation of synaptic physiology and long-term potentiation. J Neurosci 12:2685-2705.

Ishizuka N, Weber J, Amaral DG. 1990. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. J Comp Neurol 295:580-623.

Lemke G. 1988. Unwrapping the genes of myelin. Neuron 1:535-543.

Lemke G. 1993. The molecular genetics of myelination: an update. Glia 7:263-271.

Lorente de Nó R. 1934. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system. J Psychol Neurol 46:113-177.

Lupski JR, García CA. 1992. Molecular genetics and neuropathology of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Brain Pathol 2:337-349.

Lupski JR, de Oca-Luna RM, Slaugenhaupt S, Pentao L, Guzzetta V, Trask BJ, Saucedo-Cardenas O, Barker DF, Killian JM, Garcia CA, Chakravarti A, Patel PI. 1991. DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. Cell 66:219-232.

Ramón y Cajal S. [1901] 1988. Studies on the human cerebral cortex. IV Structure of the olfactory cerebral cortex of man and mammals. In: J DeFelipe, EG Jones (eds, transl). *Cajál on the Cerebral Cortex,* pp. 289-362. New York: Oxford Univ. Press.

Ramón y Cajal S. [1909] 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates.* N Swanson, LW Swanson (transl). Vols. 1, 2. New York: Oxford Univ. Press.

Readhead C, Popko B, Takahashi N, Shine HD, Saavedra RA, Sidman RL, Hood L. 1987. Expression of a myelin basic protein gene in transgenic Shiverer mice: correction of the dysmyelinating phenotype. Cell 48:703-712.

Roa BB, Lupski JR. 1994. Molecular genetics of Charcot-Marie-Tooth neuropathy. Adv Human Genet 22:117-152.

Sorra KE, Harris KM. 1993. Occurrence and three-dimensional structure of multiple synapses between individual radiatum axons and their target pyramidal cells in hippocampal area CA1. J Neurosci 13:3736-3748.

Ulfhake B, Kellerth J-O. 1981. A quantitative light microscopic study of the dendrites of cat spinal α-motoneurons after intracellular staining with horseradish peroxidase. J Comp Neurol 202:571-583.

Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). 1989. *Gray's Anatomy,* 37th ed, pp. 859-919. Edinburgh: Churchill Livingstone.

5

Síntesis y tráfico de la proteína neuronal

La mayoría de las proteínas se sintetiza en el cuerpo celular

Las proteínas pueden ser modificadas durante la síntesis o posteriormente

Algunas proteínas se sintetizan en el citosol y son importadas de forma activa por el núcleo, las mitocondrias y los peroxisomas

Las proteínas secretorias y las proteínas del aparato vacuolar y el plasmalema se sintetizan y modifican en el retículo endoplásmico

Las proteínas secretorias se siguen procesando en el complejo de Golgi y después se exportan

La membrana superficial y las sustancias extracelulares son captadas por endocitosis hacia el interior de la célula

A lo largo del axón se transportan proteínas y orgánulos

- **El transporte axónico rápido es portador de los orgánulos membranosos**
- **El transporte axónico lento porta proteínas del citosol y elementos del citoesqueleto**

Resumen

El cuerpo celular o soma es un lugar importante para la entrada de señales sinápticas en la mayoría de las neuronas. Como se ha visto en el capítulo precedente, el soma está próximo a la zona desencadenante, y la entrada de señales inhibitorias es especialmente eficaz en ese lugar. Pero en algunas neuronas, como las neuronas sensitivas del ganglio de la raíz dorsal, el soma no recibe la entrada de señales sinápticas. ¿Cuál es entonces la función del cuerpo celular más allá de su papel como lugar postsináptico?

Augustus Waller propuso a mediados del siglo XIX una respuesta a este interrogante. Waller cortó las diversas raíces y nervios de la médula espinal y observó qué fibras degeneraban como resultado del corte. De los patrones de degeneración concluyó que el soma de la célula de la raíz dorsal mantiene la vitalidad de sus axones. En una conferencia dictada ante la *Royal Institution* de Gran Bretaña en 1861, afirmó: «Una neurona sería a las fibras nerviosas que salen de ella lo que una fuente al riachuelo que gotea de ella —*un centro de energía nutritiva*»—. En su mayor parte, esta nutrición se suministra en forma de proteínas.

Casi todas las macromoléculas de una neurona se sintetizan en el soma a partir del ARNm originado en el núcleo. Debido a que el soma es sólo una de las cuatro regiones fundamentales de la neurona, y dado que los axones y terminales a menudo están situados a grandes distancias del mismo, los mecanismos de transporte son cruciales para el funcionamiento de las neuronas. En este capítulo examinaremos la síntesis de proteínas neuronales y los mecanismos por los que se distribuyen a sus destinos permanentes por todos los orgánulos membranosos y los compartimientos funcionales de la neurona.

La mayoría de las proteínas se sintetiza en el cuerpo celular

El soma y la parte proximal de las dendritas son los lugares de ensamblaje de la mayor parte de las macromoléculas. La información para la síntesis proteica está codificada en el ADN en el interior del núcleo celular. Como hemos visto en el Capítulo 3, todos los núcleos contienen la misma información genética y esta información se transfiere de la célula progenitora a las células hijas durante la división celular. Sin embargo, sólo una parte seleccionada de esta información genética se transcribe en una determinada célula para generar ARNm y finalmente

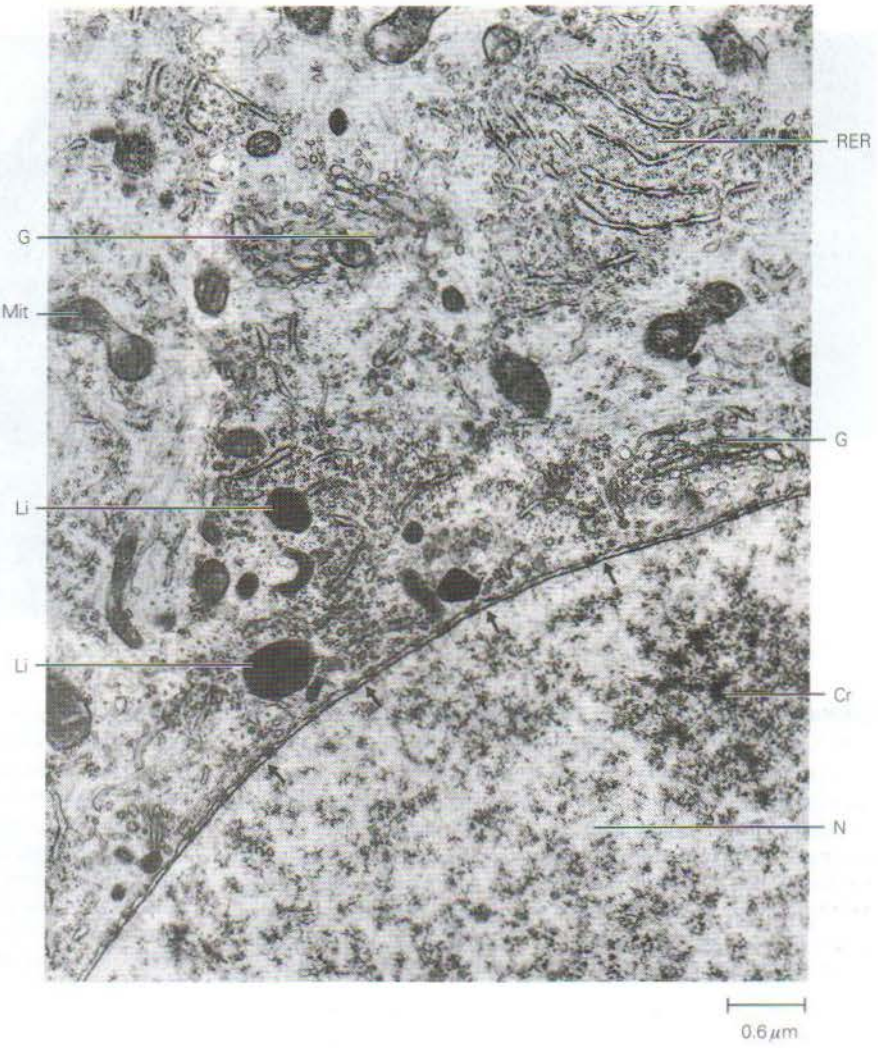


Figura 5-1. En esta microfotografía electrónica se muestran algunos de los componentes de una neurona espinal que participan en la síntesis de macromoléculas. El núcleo (**N**) que contienen masas de cromatina (**Cr**) está limitado por una doble capa de membrana, la membrana nuclear, que contiene muchos poros nucleares (**flechas**). El ARNm abandona el núcleo a través de estos poros y se une a ribosomas que pueden permanecer libres en el citoplasma o anclarse a las membranas de retículo endoplásmico para formar el retículo endoplásmico rugoso (**RER**). A través de los poros se importan al núcleo proteínas reguladoras sintetizadas en el citoplasma. Se ven varias partes del aparato de Golgi (**G**). También hay en el citoplasma lisosomas (**Li**) y mitocondrias (**Mit**). (Tomada de Peters y cols., 1991.)

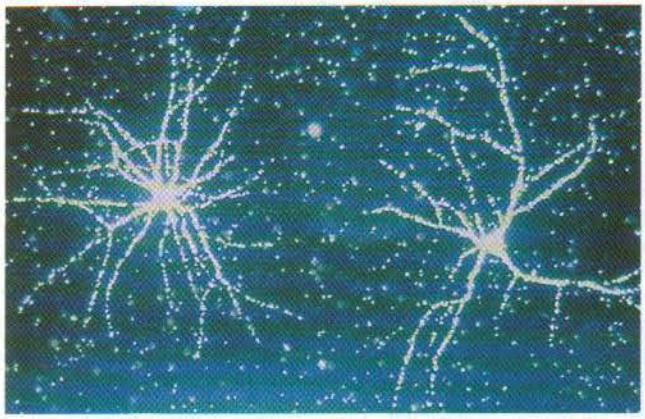
proteínas. Son las proteínas reguladoras ligadoras de ADN (factores de transcripción), sintetizadas en el citosol y captadas por el núcleo a través de los poros nucleares, las que regulan qué proteínas se expresan (Fig. 5-1).

El cerebro expresa más información genética del total codificado en el ADN que ningún otro órgano de la economía. Se piensa que se expresan en torno a 200 000 secuencias de ARNm diferentes, 10 a 20 veces más que en el riñón o en el hígado. Esta diversidad se debe en parte a que en el cerebro existen un número y una variedad de tipos celulares mayores que en otros órganos más homogéneos. Muchos neurobiólogos creen también que cada una de las 10^{11} neuronas del cerebro expresan una mayor cantidad de información genética que los hepatocitos o las células renales.

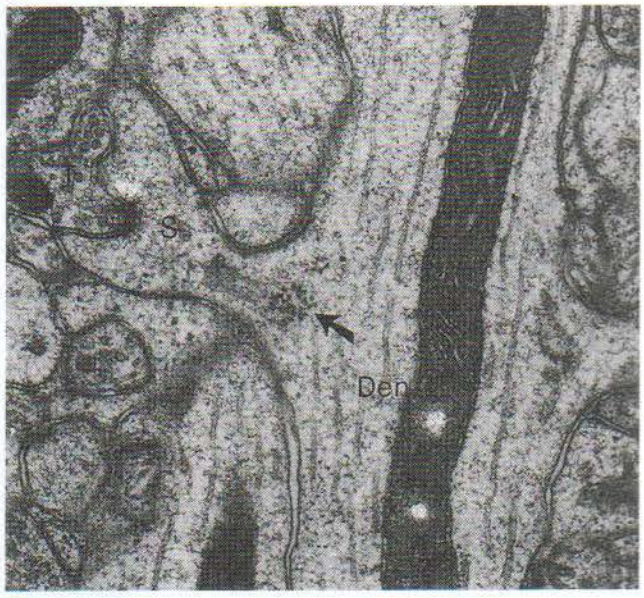
Debido a que la división celular se ha detenido, en las neuronas maduras los cromosomas ya no hacen copias de sí mismos y sólo funcionan en la expresión de los genes. Como en un momento dado se está transcribiendo un gran número de genes, los cromosomas no están dispuestos en estructuras compactas sino que están en un estado relativamente desenrollado. Por ello, el contenido del núcleo tiene un aspecto amorfo con el microscopio electrónico. El ARN ribosómico se transcribe en nucléolos prominentes, una característica de todas las células con una elevada tasa de síntesis proteica. El ARN precursor se transcribe, corta y empalma en el núcleo para crear un ARNm maduro. Los ribosomas recién sintetizados y el ARNm se exportan del núcleo a través de los poros nucleares.

Aunque la mayor parte de la información genética para la síntesis proteica está codificada en el núcleo celular, el ADN circular del interior de las mitocondrias contiene una pequeña cantidad. El genoma mitocondrial humano codifica información de los ARN de transferencia (ARNt) mitocondriales y ARN ribosómicos (ARNr), que difieren de los del resto de la célula, y de unas pocas proteínas mitocondriales. El resto de las proteínas mitocondriales se codifica por los cromosomas nucleares, es sintetizada en los ribosomas del citoplasma y se importa al interior de la mitocondria.

A



B



0.17 μm

Figura 5-2. Los ribosomas están presentes en el cuerpo celular y por todo el árbol dendrítico, pero faltan en el axón.

A. Esta autorradiografía ilustra la distribución del ARN ribosómico (ARNr) en las neuronas del hipocampo en cultivos de baja densidad, puesta de manifiesto por hibridación *in situ*. La microfotografía se ha tomado con iluminación en campo oscuro, en la que los granos de plata reflejan la luz y así aparecen como manchas brillantes. Los gránulos de plata están muy concentrados en los somas y las dendritas, pero no existe marcado detectable en los axones que cruzan entre las dendritas en todas direcciones.

B. Los polirribosomas están situados en las dendritas de forma selectiva bajo los lugares postsinápticos. En general, en las neuronas portadoras de espinas se encuentran cúmulos de polirribosomas en la unión entre la espina y el tallo principal de la dendrita (**flecha**). Esta microfotografía electrónica muestra una espina sináptica en forma de seta en la circunvolución dentada del hipocampo. (**S** = cabeza de la espina; **T** = terminal presináptica; **Den** = tallo principal de la dendrita que contiene una mitocondria alargada.) Obsérvese la ausencia de polirribosomas en otras partes del tallo de la dendrita. × 60 000. (Cortesía de O. Steward, Universidad de Virginia.)

La síntesis de proteínas tiene lugar de forma exclusiva en el cuerpo celular y las dendritas. Las proteínas para el axón se traducen fundamentalmente en el soma y las dendritas proximales. Sin embargo, en las dendritas sí que se produce cierta traducción de proteínas, y esto es posible por el transporte activo de ribosomas y ARNm a las dendritas, especialmente a las espinas dendríticas (Fig. 5-2).

La síntesis de todas las proteínas comienza en el citosol, donde las moléculas de ARNm se unen a ribosomas libres que generalmente se unen a través del ARNm formando pequeños cúmulos llamados *polisomas* (véanse Figs. 5-3, 5-4 y 5-5). El destino final de la proteína está codificado en su secuencia de aminoácidos. Una parte importante de las proteínas recién sintetizadas permanece en el citosol. Entre las proteínas más abundantes del citosol se encuentran los dos grupos más abundantes de proteínas en las neuronas: los elementos fibrilares que constituyen el citoesqueleto (Capítulo 4) y numerosas enzimas que catalizan las reacciones metabólicas de la célula.

La traducción del ARNm a proteína comienza en el extremo 5′ del ARNm, que codifica el extremo N-terminal de la proteína, y progresa codón a codón hasta que se termina la molécula. Las secuencias de aminoácidos del extremo N-terminal o las del interior de la molécula de proteína, pueden tener funciones especiales. Así, ciertas secuencias actúan como señales y, dependiendo de la secuencia concreta de que se trate, marcan las proteínas para su exportación a las mitocondrias o peroxisomas. Una secuencia especial en el interior de la molécula, la señal de localización nuclear, orienta a la proteína para su paso al nucleoplasma a través de los poros nucleares. Otras secuencias preparan a la proteína para modificaciones químicas postraducción que, por ejemplo, pueden dirigir la proteína modificada a la membrana. Son ejemplos de esta clase de modificación la palmitoilación y la isoprenilación, que anclan la proteína a la lámina interna del plasmalema. La ubiquitinilación, otra modificación posterior a la traducción, marca la proteína para su degradación. (Estas modificaciones se tratan más adelante.)

Los polisomas con cadenas de polipéptido naciente destinados a convertirse en proteínas secretoras o proteínas de la membrana celular externa y el aparato vacuolar se unen al retículo endoplásmico a causa de una secuencia señal del extremo N-terminal. Esta asociación confie-

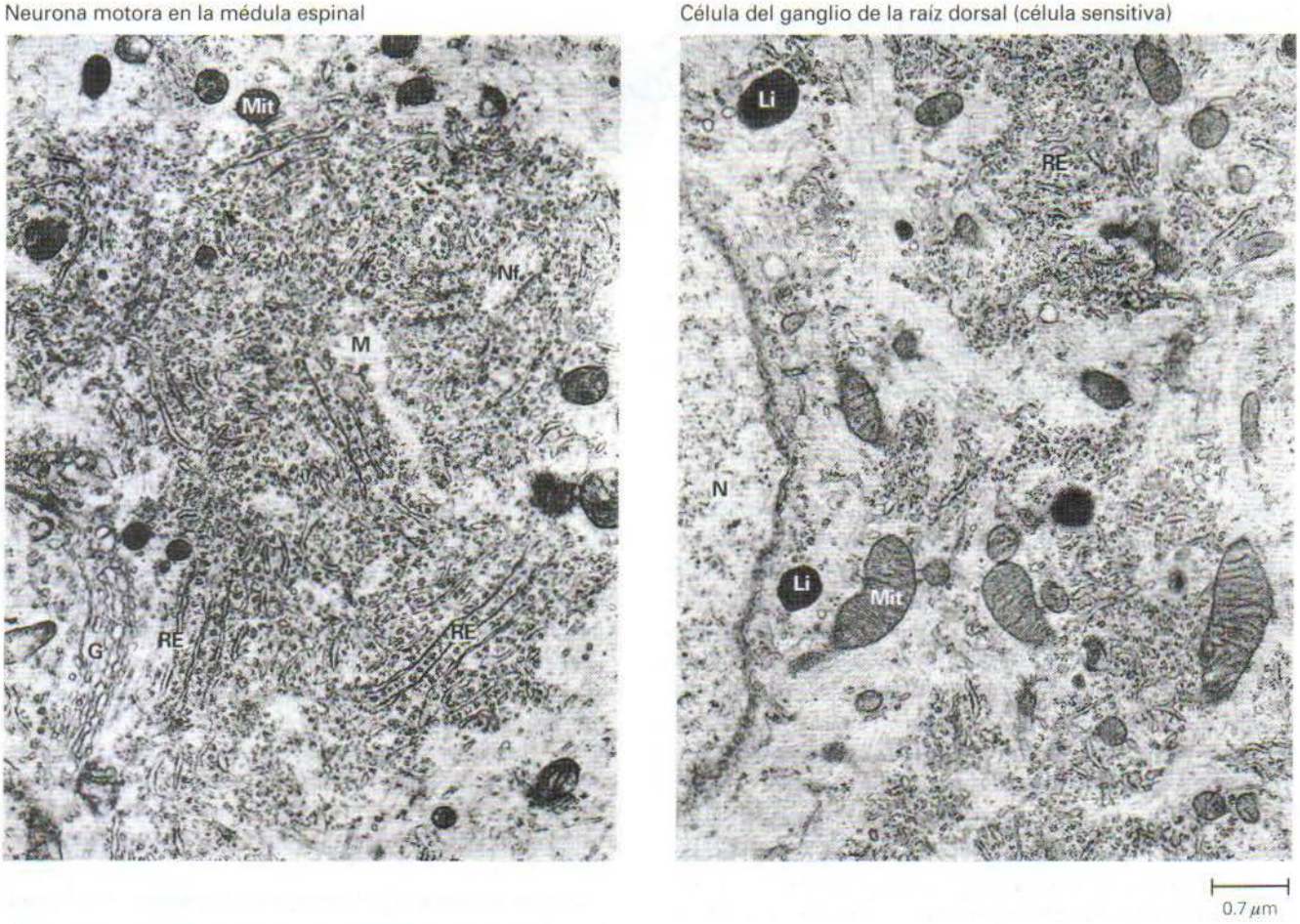


Figura 5-3. Estas microfotografías electrónicas muestran los orgánulos del cuerpo celular fundamentalmente responsables de la síntesis y procesamiento de las proteínas. A través de la membrana nuclear de doble capa que envuelve el núcleo (**N**), el ARNm sale al citoplasma, donde se traduce a proteínas. Los polisomas libres, cadenas de ribosomas unidas a una única molécula de ARN, generan proteínas del citosol, proteínas destinadas a las mitocondrias (**Mit**) y peroxisomas. Las proteínas cuyo destino es el retículo endoplásmico se forman después de la unión de los polisomas a la membrana del retículo endoplásmico (**RE**). Tanto la neurona motora (**izquierda**) como la célula del ganglio de la raíz dorsal (**derecha**) poseen tipos similares de orgánulos. La región concreta de la neurona que se muestra aquí comprende también membranas del aparato de Golgi (**G**), en las que se siguen elaborando proteínas de membrana y secretorias. Parte de las proteínas de nueva síntesis abandonan el aparato de Golgi pasando al interior de vesículas que se desplazan por transporte axónico rápido a lo largo del axón hasta las sinapsis; otras proteínas de membrana se incorporan a los lisosomas (**Li**) y otros orgánulos membranosos. El aparato vacuolar comprende la membrana nuclear, el retículo endoplásmico, el complejo de Golgi, el sistema lisosómico y diversas vesículas de transporte. Los componentes del citoesqueleto neuronal son microtúbulos (**M**) y neurofilamentos (**Nf**). (Tomado de Peters y cols., 1991.)

re al retículo endoplásmico un aspecto rugoso con el microscopio electrónico, de ahí el nombre de retículo endoplásmico *rugoso*[1]. A la vez que continúa su síntesis, estas proteínas son translocadas a través de la membrana del retículo endoplásmico. Todas las restantes proteínas se sintetizan en ribosomas libres.

La función adecuada de estas proteínas se define no sólo por su secuencia primaria de aminoácidos, sino también por su estructura secundaria y terciara, es decir, por el correcto plegamiento de la cadena polipeptídica. Aunque la información de la estructura terciaria de una proteína está codificada en su secuencia de aminoácidos, puede no producirse un plegamiento adecuado de forma espontánea. Para muchas proteínas, el plegamiento es catalizado por interacciones con *chaperonas*, proteínas que se unen

[1] El ARN ribosómico del retículo endoplásmico rugoso se tiñe intensamente con colorantes histológicos básicos (azul de toluidina, violeta de genciana y cloruro de metiltioninio). Cuando se ve con el microscopio óptico, este material basófilo se denomina *sustancia de Nissl*, por el histólogo que describió por primera vez las alteraciones en la intensidad y distribución de la tinción de las neuronas después de cortar sus axones. Estas alteraciones, que reflejan cambios en los patrones de síntesis proteica en neuronas lesionadas y en regeneración, se tratan en el Capítulo 55.

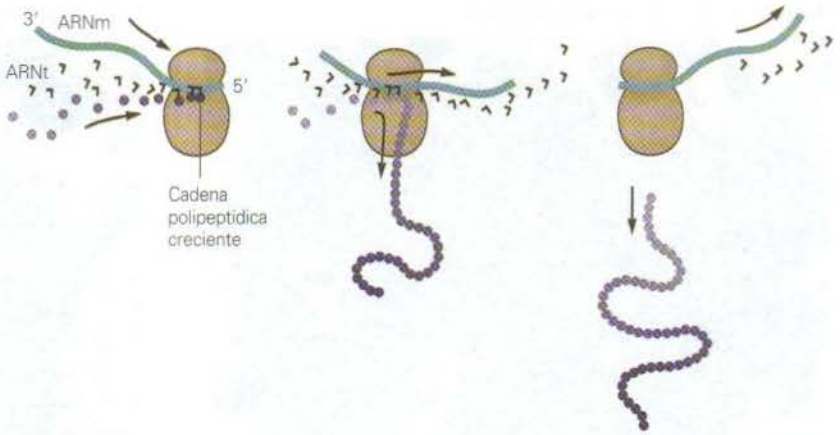
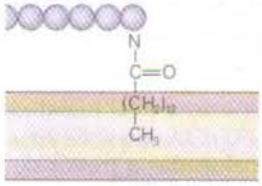


Figura 5-4. Síntesis de proteína en los ribosomas. La traducción comienza en el extremo 5' del ARN mensajero. Los enlaces peptídicos se forman entre la cadena polipeptídica naciente y un aminoacil-ARNt. El ARNt alinea la parte de aminoacil (**círculos violeta**) sobre el ribosoma, actuando como un adaptador para unir su codón en el ARNm. La cadena polipeptídica naciente, cuyo último residuo (aminoacil) permanece unido al ARN a través del ARNt, se extiende a lo largo de un surco en el ribosoma. Cuando se forma un enlace, el ARNt del último residuo es desplazado, y el ARNm se mueve en dirección de su extremo 5' (hacia la parte derecha de la figura).

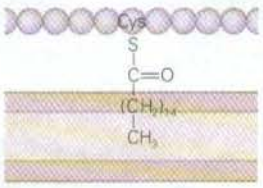
a regiones no estructuradas, expuestas, del polipéptido recién sintetizado. (Dos chaperonas comunes son las proteínas del golpe de calor, hsp70 y hsp60.) Esta unión impide el plegamiento hasta que quedan disponibles regiones apropiadas de la proteína para permitir un plegamiento adecuado. Después, en un paso dependiente de la energía, las chaperonas se liberan del polipéptido.

Las proteínas pueden ser modificadas durante la síntesis o posteriormente

Las proteínas pueden experimentar varias modificaciones realizadas por enzimas del citosol durante la síntesis (simultáneas a la traducción) o después de la misma (postraducción). Una modificación frecuente simultánea a la traducción es la N-acilación, la transferencia de un grupo acilo al extremo N-terminal de la cadena polipeptídica en crecimiento. Aproximadamente el 80 % de las proteínas de una célula están aciladas. La acilación por un grupo miristoil, un ácido graso saturado de 14 carbonos, es un ejemplo importante desde el punto de vista funcional porque la proteína modificada puede asociarse a la membrana a través de la cadena lipídica.



En las proteínas N-miristoiladas la metionina iniciadora es eliminada y el siguiente residuo se convierte en el extremo N-terminal de la cadena en crecimiento. Mientras la cadena se alarga, se transfiere un grupo acilo enzimáticamente al nuevo extremo N-terminal. Entre las proteínas N-miristoiladas, en las que es necesario que una glicina sea el nuevo residuo N-terminal, se encuentra la GTPasa pequeña Arf; la subunidad α de algunas proteínas G triméricas (las GTPasas G_i y G_O); la subunidad catalítica de la proteincinasa dependiente de cAMP; y la calcineurina, una importante fosfatasa de proteína dependiente del calcio (véase Capítulo 13). Otros ácidos grasos, en especial el ácido palmítico (de 16 átomos de carbono, insaturado), pueden conjugarse con el grupo sulfidrilo de los residuos de cisteína en el seno de las proteínas:



La tioacilación ancla también las proteínas a la hojuela citosólica de las membranas. Esta modificación ocurre, por ejemplo, en la enzima GAD sintetizadora de GABA; en t-SNARE y SNAP25, proteínas que facilitan la fusión de vesículas con las membranas plasmáticas; en la proteína asociada al crecimiento GAP-43, en la que son muy ricos los axones en crecimiento (conos de crecimiento) y que se une tanto a la calmodulina como a la actina; y en algunas subunidades α de las proteínas G triméricas. La acilación puede ocurrir también en los dominios citosólicos de las proteínas intrínsecas de la membrana.

La isoprenilación es otra modificación posterior a la traducción que tiene importancia para anclar proteínas al lado del citosol de las membranas. La isoprenilación acaece poco después de haberse completado la síntesis y comprende una serie de pasos enzimáticos cuya consecuencia es la tioacilación del grupo sulfidrilo de una cisteína en el extremo C terminal de las proteínas por una de las dos fracciones poliisoprenilo hidrófobas de cadena larga (farnesil, de 15 átomos de carbono, o geranil-geranil, de 20). La farnesilación se produce sobre la GTPasa Ras, mientras que la geranil-geranilación tiene lugar sobre las GTPasas Rab, que desempeñan un importante papel en las reacciones de transporte de las vesículas. Estas proteínas siguen un ciclo entre la membrana y el citosol. Cuando son solubles en el citosol se asocian a otras proteínas que protegen el grupo geranil-geranil en una bolsa hidrófoba.

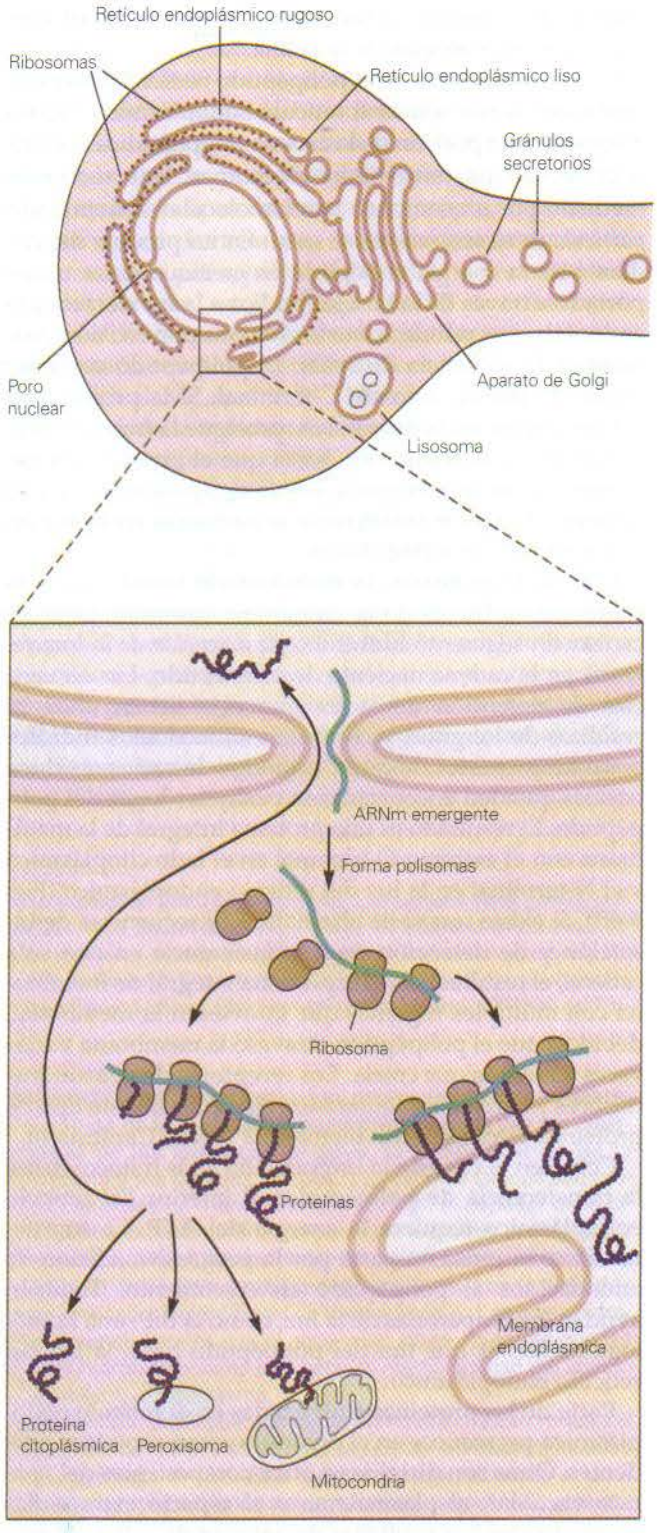
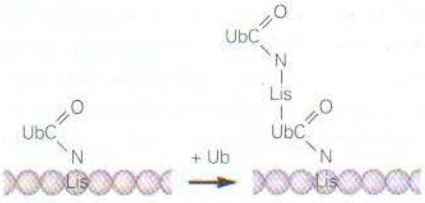


Figura 5-5. Los polisomas libres y unidos a la membrana traducen los ARNm que codifican proteínas con diversos destinos. Los ARN mensajeros, transcritos del ADN del genoma en el núcleo de la neurona, surgen a través de los poros nucleares (ampliación) para formar polisomas uniéndose a los ribosomas.

Algunas modificaciones posteriores a la traducción son fácilmente reversibles y así se emplean para regular de forma transitoria la función de una proteína. La más importante de estas modificaciones es la fosforilación por proteincinasas del grupo hidroxilo de los residuos de Ser, Treo o Tir. La desfosforilación es catalizada por proteinfosfatasas. (Estas reacciones se tratan en el Capítulo 13.) Como ocurre con todas las modificaciones posteriores a la traducción, los lugares que se deben fosforilar son determinados por una secuencia específica de aminoácidos en torno al residuo que está siendo modificado. La fosforilación puede variar las propiedades de una proteína (por ejemplo, su actividad enzimática o sus propiedades de interacción) y probablemente es el mecanismo más común para alterar los procesos fisiológicos de forma reversible. Por ejemplo, las reacciones de fosforilación-desfosforilación de proteínas regulan la cinética de los canales iónicos, la actividad de los factores de transcripción, el ensamblaje del citoesqueleto y la actividad de las enzimas.

Otra modificación importante posterior a la traducción es la adición de ubiquitina, una proteína muy conservada de 76 aminoácidos, al grupo ε-amino de los residuos de Lis en la molécula proteica.



La conjugación de la ubiquitina requiere la energía del ATP. Sucesivamente se unen monómeros de ubiquitina adicionales al grupo ε-amino de un residuo de Lis en la ubiquitina añadida anteriormente. La adición de estas cadenas de multi-ubiquitina a una proteína la marca para su degradación por un proteasoma, un complejo grande que contiene varias subunidades de proteasa diferentes. La vía ATP-ubiquitina-proteasoma, presente en todas las regiones de la neurona (dendritas, soma, axón y terminales), es un mecanismo de proteólisis selectiva y regulada de proteínas del citosol. Hasta hace poco se pensaba que la proteólisis se dirigía fundamentalmente a proteínas mal plegadas, desnaturalizadas o envejecidas. Las pruebas más recientes indican que la proteólisis mediada por ubiquitina es importante para muchos procesos neuronales, entre los que se cuenta la sinaptogénesis y el almacenamiento de la memoria a largo plazo.

Algunas proteínas se sintetizan en el citosol y son importadas de forma activa por el núcleo, las mitocondrias y los peroxisomas

Las proteínas nucleares y de los peroxisomas, así como las proteínas mitocondriales codificadas por el núcleo, se

forman en el citosol sobre polisomas libres y sólo se importan una vez completada su síntesis. La importación al núcleo se produce a través de los poros nucleares y no implica transporte a través de una membrana. Aunque el citosol y el nucleoplasma son teóricamente continuos, los poros nucleares impiden la mezcla libre entre los dos compartimientos.

Los poros nucleares sólo permiten el paso de moléculas de menos de 10 nm. La mayoría de las proteínas que participan en la transcripción del ADN (polimerasas de ADN) y en el procesamiento del ARN (polimerasas y enzimas de corte y empalme) tienen masas mucho mayores y por tanto no pueden pasar de forma pasiva a través de los poros. La captación nuclear de estas proteínas depende de señales de localización nuclear en la secuencia de aminoácidos de las proteínas. Para las proteínas que han de regresar al citosol, también son necesarias señales de exportación. El movimiento de las proteínas a través de los poros nucleares requiere la energía del ATP.

Las proteínas sintetizadas en el citosol y destinadas a las mitocondrias y peroxisomas han de atravesar una bicapa de fosfolípidos. Por ello, a diferencia de las proteínas nucleares, que son importadas después de plegarse, estos polipéptidos sólo alcanzan su conformación natural después de la importación al orgánulo de destino, que se produce poco tiempo después de la síntesis. La señal de importación mitocondrial es una secuencia N-terminal de aminoácidos de 20 a 80 residuos de longitud que puede formar una hélice anfipática, es decir, una hélice con residuos de carga positiva (hidrófilos) en una cara y residuos no polares (hidrófobos) en la otra.

La importación de proteínas tiene lugar en lugares especiales donde las membranas mitocondriales interna y externa están en contacto, y por lo tanto las proteínas se mueven directamente hacia la matriz mitocondrial. El movimiento de la cadena polipeptídica a través de la bicapa de membranas mitocondriales requiere chaperonas especiales tanto en el citosol como en el interior de la mitocondria. La interacción con estas chaperonas tiene como consecuencia la hidrólisis del ATP, y parte de la energía liberada durante estas reacciones se recupera para el plegamiento adecuado de las proteínas en el interior de la mitocondria.

Las proteínas secretorias y las proteínas del aparato vacuolar y el plasmalema se sintetizan y modifican en el retículo endoplásmico

La mayoría de las proteínas destinadas a convertirse en proteínas de membranas o del aparato vacuolar, así como las proteínas secretorias y las proteínas del plasmalema, son translocadas a través de la membrana del retículo endoplásmico durante la síntesis (transferencia simultánea a la traducción). Como se ha señalado anteriormente, su ARNm se traduce sobre los polisomas unidos a la superficie de este orgánulo (véase Fig. 5-5). Estos polisomas se forman de la misma población de ribosomas que producen las otras proteínas de la célula.

Una *secuencia señal* en el polipéptido naciente induce la unión de los ribosomas al retículo endoplásmico rugoso en cuanto esta porción de la cadena polipeptídica naciente comienza a asomar de los ribosomas. Este anclaje es mediado por un complejo macromolecular denominado *partícula de reconocimiento de señal*. En un proceso dependiente de la energía el péptido en crecimiento es transportado a través de la bicapa lipídica a la luz del retículo endoplásmico, donde se suele eliminar por escisión proteolítica la secuencia de señal. El polipéptido continúa creciendo por su extremo C-terminal. Si la proteína no contiene secuencias hidrófobas, prosigue la transferencia simultánea a la traducción hasta que el propio extremo C-terminal es transferido a través de la membrana y el polipéptido recién sintetizado se convierte en la luz en una proteína libre (Fig. 5-6A).

Con otras proteínas, la transferencia simultánea a la traducción a través de la membrana continúa hasta alcanzar un segmento hidrófobo de *detención de la transferencia* en la cadena naciente de polipéptido. Las secuencias de detención de la transferencia tienen unos 20 residuos de longitud y contienen aminoácidos hidrófobos o desprovistos de carga, seguidos de varios residuos básicos; pueden encontrarse en cualquier lugar del polipéptido. El resultado es una proteína integral de la membrana con el extremo C-terminal en el lado citoplásmico y el N-terminal en la luz del retículo endoplásmico (Fig. 5-6B). Si existe una serie alternativa de secuencias de inserción y de detención de la transferencia en una sola cadena, el resultado es una proteína integral de membrana con múltiples regiones que atraviesan la membrana, debido a que el polipéptido atravesó la membrana varias veces a medida que crecía. Los receptores de neurotransmisores y los canales iónicos son ejemplos de este tipo de proteínas intrínsecas de membrana (véase Capítulo 6).

Como en el caso de la importación a las mitocondrias, la transferencia de polipéptidos al interior del retículo endoplásmico requiere la energía del ATP. La transferencia se impulsa en parte por la progresiva adición de aminoácidos al polipéptido en crecimiento. También ayudan las chaperonas de la luz, como la BiP, una homóloga de hsp70, que tira del polipéptido hacia la luz del retículo endoplásmico.

Parte de las proteínas sintetizadas en el retículo endoplásmico permanece en el orgánulo como proteínas residentes. Otras son dirigidas a otros componentes del aparato vacuolar, al plasmalema o al espacio extracelular por secreción. Las proteínas del interior de la luz del retículo endoplásmico se modifican ampliamente. Una modificación importante es la formación de puentes disulfuro (Cis-S-S-Cis) intramoleculares, un proceso que no puede tener lugar en el ambiente reductor del citosol. Los puentes disulfuro son cruciales para la estructura terciaria de estas proteínas.

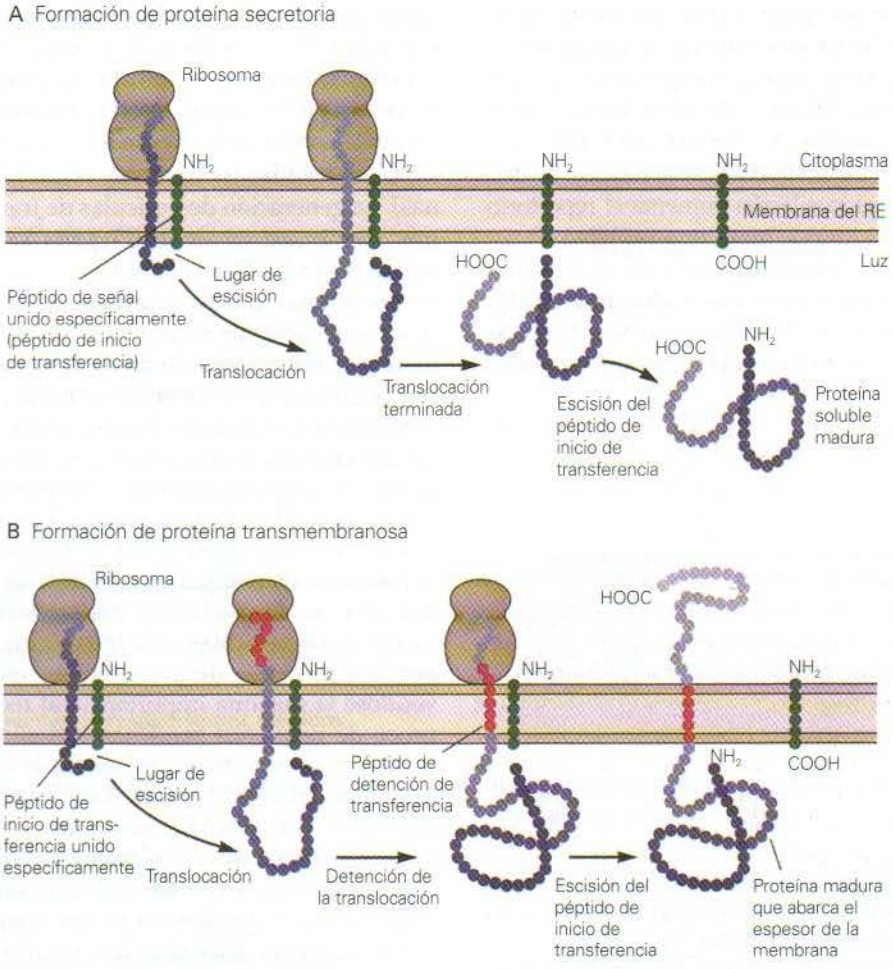


Figura 5-6. La configuración de las proteínas formadas por polisomas unidos al retículo endoplásmico está determinada por el proceso de translocación a través de la membrana del retículo. Todas estas proteínas comienzan por una secuencia señal N-terminal con tres porciones funcionalmente diferenciadas. La primera es un segmento hidrófilo corto importante para iniciar la inserción pero que no desempeña ningún papel, o uno muy poco importante, en la asociación del polisoma a la partícula receptora de señal o su liberación de la proteína de atraque sobre el retículo endoplásmico. El propio segmento no experimenta translocación a través de la membrana. El segundo segmento es una serie de 8-16 residuos hidrófobos esencial para la translocación de la proteína a través de la membrana. El mecanismo de la translocación no se conoce todavía por completo, pero probablemente requiere que parte de este segmento hidrófobo asuma una estructura en hélice α y que parte de él quede estirado, porque basta una serie de ocho residuos hidrófobos para abarcar los 3 nm de espesor de la membrana si están estirados, pero es demasiado corta en la disposición en espiral. El tercer segmento, que consta de unos pocos aminoácidos C-terminales de la secuencia de señal, suele comenzar con la glicina o prolina (residuos que interrumpen la hélice α) y se sabe que es importante para la retirada de la secuencia señal por la *peptidasa de señal* localizada en el lado de la luz del retículo endoplásmico. (Adaptado de Alberts y cols., 1994.)

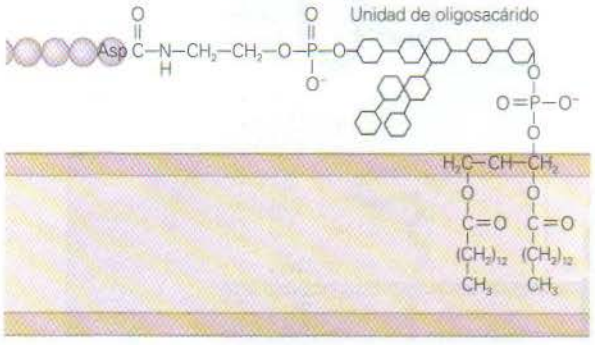
A. Si toda la cadena polipeptídica se transloca a través de la membrana del retículo endoplásmico, el resultado es una proteína secretoria. Obsérvese que el extremo N terminal está libre porque la secuencia señal ha sido escindida, mientras que el extremo C terminal está libre porque toda la cadena polipeptídica ha sido translocada.

B. Si la translocación de la cadena polipeptídica es incompleta, el resultado es una proteína transmembranosa. La translocación incompleta se debe a la presencia de una secuencia de detención de la transferencia. Al igual que ocurre en el ejemplo que se muestra en **A**, la secuencia N-terminal se escinde mientras se va sintetizando la cadena polipeptídica. El extremo C-terminal de la proteína completa queda en el interior del citosol.

Otra modificación importante es la glucosilación, que ocurre en los grupos amino de los residuos de asparragina (glucosilación ligada a N) y provoca la adición *en bloque* de una cadena compleja de polisacárido. Esta cadena compleja se fragmenta y modifica en la luz del retículo endoplásmico en una serie de reacciones controladas por chaperonas, como la calnexina y calreticulina. Debido a las grandes especificidades químicas de los componentes oligosacáridos, estas modificaciones pueden tener implicaciones importantes en la función celular. Por ejemplo,

las interacciones célula-célula que tienen lugar durante el desarrollo dependen del reconocimiento molecular entre las glucoproteínas presentes en la superficie de las dos células que interaccionan. Además, debido a que la misma proteína puede tener cadenas de oligosacáridos algo diferentes, la glucosilación puede diversificar la función de una proteína. Por tanto, la glucosilación aumenta el repertorio de configuraciones que puede tener una proteína.

Algunas proteínas ancladas a la membrana del retículo endoplásmico pueden ser conjugadas a glucolípido (glucosilfosfatidil inositol o GPI), formando una cola de lípido que se ancla a la hojuela interna de la membrana vacuolar:



Esta modificación se produce poco tiempo después de la síntesis y transporte a través de la membrana del retículo endoplásmico. Estas proteínas son portadoras de una secuencia C-terminal de reconocimiento de 20-30 residuos de longitud. En la luz del retículo endoplásmico esta secuencia se desprende por acción enzimática, exponiendo un nuevo extremo C-terminal. Este grupo carboxilo libre forma un enlace peptídico con fosforiletanolamina, que a su vez se ancla a la hojuela interna de la membrana por la parte de diacilglicerol de un fosfolípido de inositol complejo. Este tipo de anclaje a la membrana es característico de varias proteínas destinadas a la hojuela externa del plasmalema, entre ellas una forma de acetilcolinesterasa y la molécula de adherencia de neuronas (NCAM; *neuronal cell adhesion molecule*). Estas proteínas están destinadas a enfrentarse al espacio extracelular porque, como se ha visto en el Capítulo 4, la hojuela interna del retículo endoplásmico es funcionalmente continua con la hojuela externa del plasmalema.

Las proteínas secretorias se siguen procesando en el complejo de Golgi y después se exportan

Las proteínas exportadas por el retículo endoplásmico son transportadas al complejo de Golgi en vesículas de transporte que forman una yema a partir de la membrana del retículo. Allí son modificadas y posteriormente transportadas a otras localizaciones intracelulares o secretadas. Con el microscopio electrónico el complejo de Golgi se ve como pilas de cisternas aplanadas alineadas entre sí formando largas cintas (véanse Figs. 5-1 y 5-3) y como estructuras filamentosas cuando se visualizan con marcadores citoquímicos y el microscopio óptico (véase Fig. 4-3).

Los mecanismos de transporte vesicular en todas las secciones de las vías secretoria y endocítica están llamativamente conservados desde los organismos unicelulares simples (levaduras) hasta las células complejas (neuronas). La generación de vesículas de transporte a partir de una membrana es auxiliada por *cubiertas* de proteínas que se ensamblan en la superficie del citosol de los trozos de membrana que va a formar las vesículas. Se piensa que estas cubiertas tienen dos funciones. Primero, median la evaginación de la membrana para formar una yema. Segundo, seleccionan la carga de proteína que se incorporará a las vesículas. Existen varios tipos de cubiertas. La cubierta de clatrina ayuda a la formación de yemas a partir del complejo de Golgi y del plasmalema. Otras dos cubiertas, COPI y COPII, ayudan a las vesículas que participan en el transporte entre el retículo endoplásmico y el complejo de Golgi. Las cubiertas se pierden con rapidez una vez formadas las vesículas libres. El amarre y fusión de las vesículas en la membrana diana es mediado por una jerarquía de interacciones moleculares, atribuyéndose la máxima importancia al reconocimiento recíproco de pequeñas proteínas con anclas de membrana cortas en las superficies citosólicas de las dos membranas que interaccionan. La acción de estas pequeñas proteínas, v-SNARE (SNARE vesicular) y t-SNARE (SNARE de la membrana diana), se trata en el Capítulo 14 en relación con la función de las vesículas sinápticas en la liberación de neurotransmisor en las sinapsis.

Las vesículas derivadas del retículo endoplásmico acceden al lado *cis* del complejo de Golgi, se fusionan con las membranas de las cisternas de Golgi y así vierten su contenido en el complejo de Golgi. Se cree que las proteínas suministradas viajan de una cisterna a la siguiente, desde el lado *cis* al lado *trans* del orgánulo, a través de una serie de pasos de transporte vesicular. Cada subcompartimiento (cisterna o conjunto de cisternas) del complejo de Golgi está especializado en diferentes tipos de reacciones enzimáticas. En la luz del propio complejo de Golgi o en la estación de transporte contigua a su lado *trans*, la llamada *red trans-Golgi*, tienen lugar varios tipos de modificaciones de proteínas. Estas modificaciones comprenden la adición de más oligosacáridos ligados a N, ligados a O-glucosilación (sobre los grupos hidroxilo de los aminoácidos), fosforilación y sulfatación. Estos cambios están dirigidos a aumentar el carácter hidrófilo de la proteína (útil en las proteínas secretorias), afinar su capacidad para unirse a compañeros macromoleculares y retrasar su degradación. Además, muchas proteínas de membrana y secretorias son sometidas a escisión proteolítica en la red trans-Golgi para generar proteínas más pequeñas, biológicamente activas. Así, como en una cadena de montaje, las proteínas experimentan modificaciones sucesivas antes de abandonar el complejo de Golgi por su lado *trans*.

Las proteínas, tanto solubles como ligadas a membrana, que viajan más allá del complejo de Golgi forman yemas y se desprenden de la red trans-Golgi en vesículas de composición y destino heterogéneas. El tráfico a partir de la red trans-Golgi es responsable de la secreción y del suministro de componentes recién sintetizados al plasmalema, a los endosomas y a otros orgánulos membranosos (véase Fig. 4-1B).

Una clase de vesículas transporta proteínas del plasmalema de nueva síntesis y proteínas que se segregan de forma continua (secreción constitutiva). Estas vesículas se fusionan con el plasmalema de forma no regulada. Se cree que las neuronas tienen al menos dos tipos de estas vesículas, uno dirigido a las dendritas y otro al axón. Otra clase de vesículas, que forma yemas a partir del complejo trans-Golgi tras soltarse con una cubierta de clatrina, suministra enzimas lisosómicas a los endosomas tardíos.

Aún hay otras clases de vesículas que transportan proteínas secretorias que se liberan en respuesta a un estímulo extracelular (secreción regulada). Un tipo almacena productos de secreción, fundamentalmente neurohormonas peptídicas, en forma concentrada. Estas vesículas, llamadas *vesículas grandes de núcleo denso*, por el aspecto electrodenso de su núcleo con el microscopio electrónico, son similares en función y biogénesis a los gránulos con contenido peptídico de las células endocrinas. Las vesículas grandes de núcleo denso se dirigen fundamentalmente a los axones, pero se pueden ver en todas las regiones de la neurona. Se acumulan en el citoplasma cortical y están muy concentradas en las terminales axónicas, donde experimentan exocitosis regulada por el calcio. El estímulo óptimo de secreción es una salva de potenciales de acción.

Una cuestión importante que apenas se conoce es cómo alcanzan las terminales axónicas las proteínas que forman las vesículas sinápticas, las pequeñas vesículas claras responsables de la liberación de neurotransmisores. Existen pruebas de que las vesículas sinápticas no se ensamblan en la red trans-Golgi sino en la terminal del axón, y de que las proteínas de las vesículas sinápticas son transportadas a los endosomas y al plasmalema de las terminales nerviosas en membranas precursoras. En las terminales estos precursores de vesículas se unirán a las vesículas sinápticas existentes a su paso por los endosomas durante el proceso de reciclaje que se describe en el Capítulo 14. La liberación de neurotransmisores de molécula pequeña, almacenados en vesículas sinápticas, se produce por un proceso de exocitosis regulado por el flujo de iones de Ca^{2+} hacia el interior (véanse Capítulos 14 y 15).

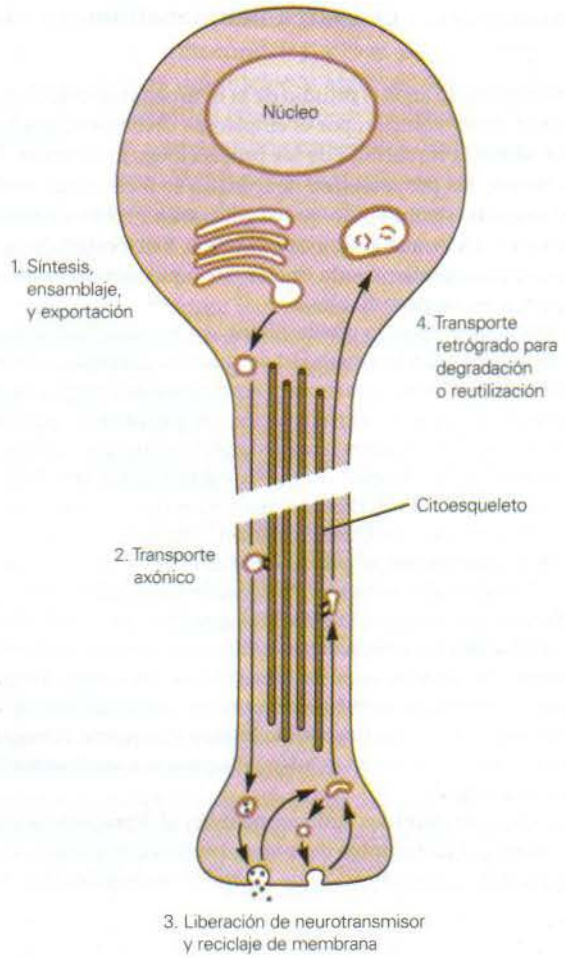


Figura 5-7. Las membranas de los orgánulos que participan en la transmisión sináptica son devueltas al cuerpo celular para su reutilización o degradación. 1. Las proteínas y lípidos de los órganos secretores se sintetizan en el retículo endoplásmico y son transportadas al complejo de Golgi, donde se ensamblan las vesículas grandes de núcleo denso (gránulos secretorios que contienen péptidos) y las membranas precursoras de las vesículas sinápticas. **2.** Las grandes vesículas de núcleo denso y las vesículas de transporte portadoras de proteínas de la membrana de vesículas sinápticas abandonan el complejo de Golgi y viajan a lo largo del axón por transporte axónico. **3.** En las terminales nerviosas se ensamblan las vesículas sinápticas y se cargan de neurotransmisores no peptídicos. Las vesículas sinápticas y las vesículas grandes de núcleo denso liberan su contenido por exocitosis. **4.** Después de la exocitosis, las membranas de las vesículas grandes de núcleo denso son devueltas al cuerpo celular para su reutilización o degradación. Las membranas de las vesículas sinápticas experimentan varios ciclos de exoendocitosis (véase Capítulo 14) y finalmente son devueltas al soma para su degradación.

La membrana superficial y las sustancias extracelulares son captadas por endocitosis hacia el interior de la célula

Dado que la neurona madura no crece, el tráfico de vesículas hacia la superficie celular se equilibra de forma continua con un tráfico inverso desde el plasmalema a los orgánulos internos. Este tráfico de endocitosis, esencial para el mantenimiento en estado estacionario del plasmalema, tiene otras funciones. Modifica la actividad de muchas moléculas reguladoras sobre la superficie

Recuadro 5-1. El rastreo neuroanatómico se basa en el transporte axónico

En los últimos 20 años el estudio de la neuroanatomía ha experimentado una revolución por el empleo de diversos marcadores para rastrear la trayectoria de las proyecciones neuronales. Anteriormente, las proyecciones neuronales se localizaban seccionando axones, permitiendo que degeneraran y, posteriormente, localizando los somas o axones afectados. Estos estudios se basaban en procedimientos de tinción histoquímica de difícil ejecución y a veces poco fiables.

El transporte axónico puede distribuir material marcado por toda la neurona. En la actualidad, los neuroanatomistas están en condiciones de localizar axones y terminales de cuerpos neuronales específicos por microinyección de pigmentos, expresión de proteínas fluorescentes o rastreo autorradiográfico de proteínas marcadas poco tiempo después de administrar aminoácidos radiomarcados, ciertos azúcares marcados (fucosa o aminoazúcares, precursores de glucoproteínas) o transmisores específicos. De forma similar, se puede identificar la localización de los cuerpos neuronales a los que pertenecen terminales específicas empleando partículas, proteínas o pigmentos que son fácilmente captados por las terminales nerviosas por endocitosis y transportados mediante transporte retrógrado a los somas. La peroxidasa del rábano picante ha sido muy empleada en este tipo de estudios, porque experimenta fácilmente transporte retrógrado y su producto de reacción es adecuado para la visualización histoquímica (Fig. 5-8).

Los neuroanatomistas utilizan también el transporte axónico para marcar el intercambio de material entre las neuronas, lo que hace posible la identificación de las redes neuronales (Fig. 5-9).

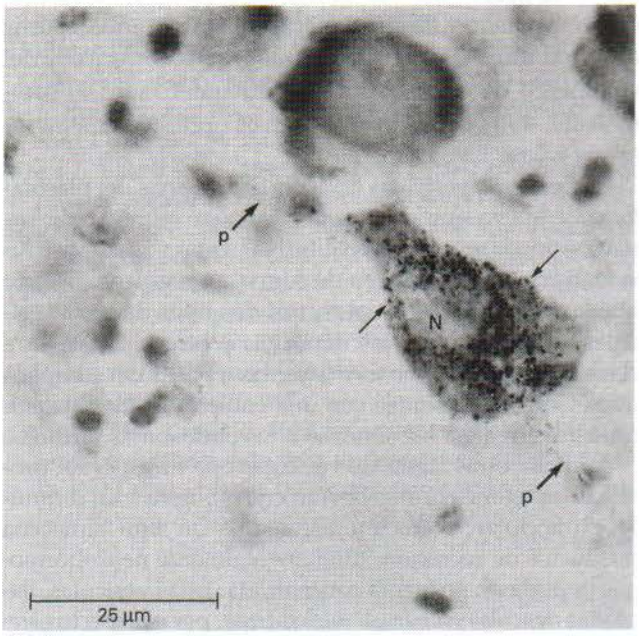
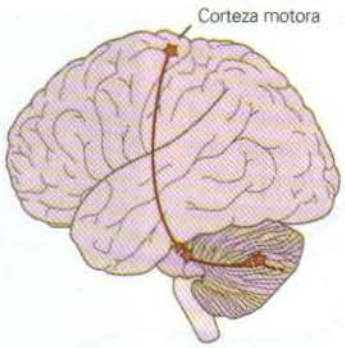


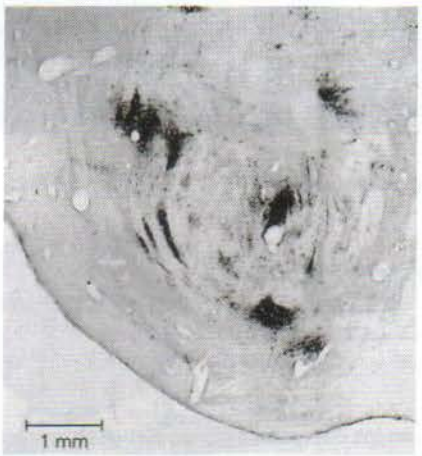
Figura 5-8. Empleo de la peroxidasa de rábano picante para investigar los orígenes de las aferencias al lóbulo parietal inferior de la corteza cerebral del macaco de la India. Se encontró marcado un cuerpo celular en el núcleo magnocelular del prosencéfalo basal a los dos días de la inyección de peroxidasa del rábano picante (HRP; horseradish peroxidase) en la corteza. La HRP fue captada por las terminales celulares en la corteza y transportada al núcleo celular. Las **flechas finas** indican el producto de reacción de la HRP en el cuerpo celular; las **flechas gruesas** indican las prolongaciones (**p**) en las que se pueden ver algunos productos de reacción. **N** = núcleo. (Tomado de Divac y cols., 1977.)

celular (por ejemplo, receptores y moléculas de adherencia). También dirige nutrientes y moléculas, como ligandos de receptores prescindibles y proteínas de membrana envejecidas, hacia los compartimientos de degradación de la célula. Finalmente, es necesario para el reciclaje de las vesículas sinápticas en las terminales nerviosas (Capítulo 14).

Una parte importante del tráfico de endocitosis lo realizan vesículas cubiertas de clatrina. La endocitosis mediada por clatrina es muy selectiva debido a que los componentes de la cubierta de clatrina que interaccionan específicamente con proteínas han de ser introducidas en la célula desde el espacio extracelular. Por esta razón, la interiorización mediada por clatrina a menudo se denomina *endocitosis mediada por receptor*. Las vesículas revestidas de clatrina terminan por desprenderse de su cubierta y se fusionan con vacuolas lisosómicas intracelulares denominadas endosomas tempranos, en los cuales las proteínas que se han de reciclar hacia la superficie celular son separadas de proteínas destinadas a otros orgánulos intracelulares. También se pueden interiorizar fragmentos más grandes de la membrana del plasmalema a través de vacuolas mayores, sin cubierta, que también se fusionan con endosomas tempranos (*endocitosis masiva*). Los endosomas tempranos están distribuidos también por todas las dendritas. El material de endocitosis y la membrana que se ha de degradar son transferidos a endosomas tardíos. Estos orgánulos, transportados



A Núcleos protuberanciales



B Corteza cerebelosa

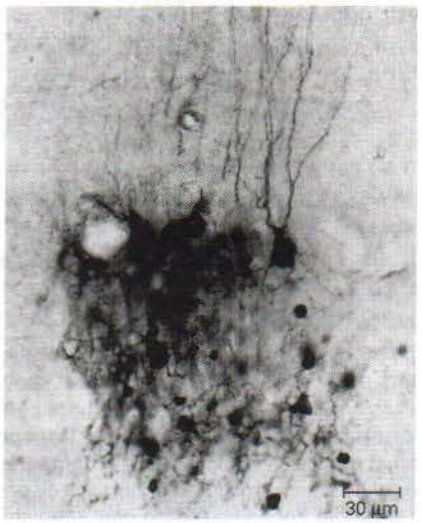


Figura 5-9. Empleo del virus del herpes simple para rastrear vías corticales en monos. Dependiendo de la cepa, el virus se mueve en dirección anterógrada o retrógrada por transporte axónico. En cualquier dirección entrará en una neurona con la que la célula infectada hace contacto sináptico. Aquí se empleó una cepa de movimiento anterógrado (HSV-1[H129]) para trazar las proyecciones al cerebelo de las células de la corteza motora primaria. Se inyectó a los monos en la región de la corteza motora primaria que representa el brazo (Capítulos 17 y 38). Al cabo de cuatro días, se seccionó el encéfalo y se realizó una inmunotinción para antígeno vírico. El virus fue transportado desde la corteza motora primaria a neuronas de segundo orden en los núcleos protuberanciales (**A**), y después a neuronas de tercer orden en la corteza cerebelosa (**B**). En el diagrama del encéfalo se muestra un mapa de las conexiones demostradas por este experimento. (Cortesía del Dr. P. L. Strick.)

por transporte axónico retrógrado (véase más adelante), se concentran en segmentos proximales de las dendritas y en el cuerpo celular, donde se fusionan con lisosomas.

En el axón la endocitosis tiene lugar primordialmente en las terminales nerviosas, fundamentalmente en el reciclaje de las vesículas sinápticas. La endocitosis de las vesículas sinápticas está mediada por la cubierta de clatrina y la dinamina. Aunque existen endosomas verdaderos en las terminales nerviosas, no parecen desempeñar ningún papel en el reciclaje de las vesículas sinápticas; más bien, las vesículas sinápticas recicladas se generan directamente a partir de vesículas revestidas de clatrina que pierden su cubierta.

A lo largo del axón se transportan proteínas y orgánulos

El proceso secretor de las neuronas es formalmente similar al de otras células. Pero el lugar fundamental de secreción, las terminales axónicas, está a considerable distancia del soma y las dendritas, donde se sintetizan las proteínas secretorias. Por ejemplo, en una neurona motora que inerva el músculo de la pierna en el ser humano, la distancia de las terminales nerviosas al cuerpo celular puede superar 10 000 veces el diámetro de éste. La distancia entre el soma y las terminales nerviosas significa que la membrana y los productos de secreción de nueva

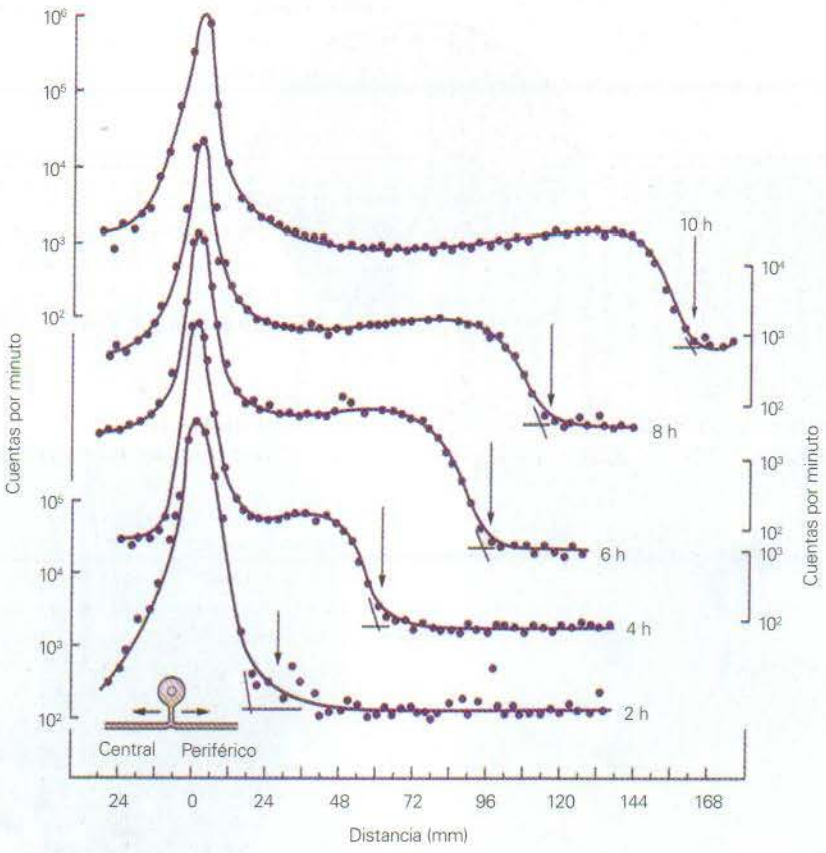


Figura 5-10. Los primeros experimentos sobre transporte axónico empleaban el marcaje radiactivo de proteínas. En el experimento que se ilustra aquí se midió la distribución de proteínas radiactivas a lo largo del nervio ciático de gato en distintos momentos después de la inyección de [^{3}H]-leucina en los ganglios de la raíz dorsal de la región lumbar de la médula espinal. Con el fin de mostrar las curvas de transporte en diferentes momentos (2, 4, 6, 8, 10 h después de la inyección) en una sola figura, se emplean varias escalas en ordenadas (en unidades logarítmicas). Grandes cantidades de proteína marcada permanecen en los cuerpos de las células ganglionares, pero con el tiempo la proteína se mueve a lo largo de los axones del nervio ciático y el frente de avance de la proteína en progresión se muestra cada vez más alejado del soma (**flechas**). La velocidad de transporte se puede calcular por las distancias presentadas en diferentes momentos. A partir de experimentos de este tipo, Sidney Ochs descubrió que la velocidad de transporte axónico es constante y de 410 mm por día a la temperatura del cuerpo. (Adaptado de Ochs, 1972.)

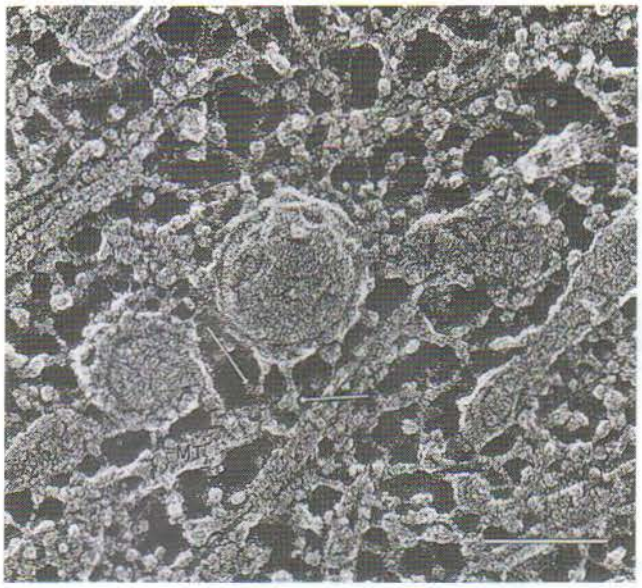
formación deben ser transportados de forma activa desde el complejo del Golgi al extremo del axón (Fig. 5-7).

En 1948, Paul Weiss ligó un nervio ciático y observó que el axoplasma de la fibra nerviosa se acumulaba con el tiempo en el lado proximal de la ligadura. Concluyó que el axoplasma se mueve de una manera lenta y constante desde el soma a las terminales en un proceso que denominó *flujo axoplásmico*. Actualmente sabemos que el flujo observado por Weiss consiste en varios componentes cinéticos, tanto rápidos como lentos.

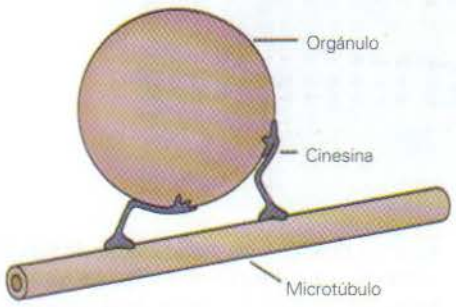
Los orgánulos membranosos se mueven hacia la terminal del nervio (dirección anterógrada) y hacia atrás, hacia el cuerpo celular (dirección retrógrada) por *transporte axónico rápido*, una forma de transporte que supera los 400 mm/día en animales de sangre caliente. Las proteínas del citosol y el citoesqueleto se mueven sólo en dirección anterógrada y de una forma mucho más lenta, el *transporte axónico lento*. Aunque estos mecanismos de transporte son notables en el axón, representan adaptaciones de mecanismos de transporte que facilitan el transporte intracelular de orgánulos en todas las células secretoras. Debido a su función especializada en los axones, estos mecanismos se han revelado modelos experimentales convenientes para esclarecer cómo se mueven los orgánulos en otras células. También han sido empleados por los neuroanatomistas para marcar neuronas (Recuadro 5-1).

El transporte axónico rápido es portador de los orgánulos membranosos

Los grandes orgánulos membranosos son transportados en el axón, tanto desde el cuerpo celular como hacia él, por el transporte axónico rápido. Estos orgánulos comprenden las vesículas de la vía secretoria constitutiva, membranas precursoras de vesículas sinápticas, grandes



A



B

Figura 5-11. La cinesina es la molécula motora del transporte anterógrado en el axón.

A. Esta microfotografía de médula espinal de rata por criofractura muestra muchas estructuras en forma de bastón formando puentes entre orgánulos (las estructuras redondas grandes) y los microtúbulos (**MT**). Varios de estos puentes transversales tienen extremos globulares que parecen entrar en contacto con los microtúbulos (**flechas**). Barra: 100 nm

B. Modelo de cómo la cinesina puede mover los orgánulos a lo largo de los microtúbulos. La cinesina contiene un par de cabezas globulosas que se unen a los microtúbulos y una cola en forma de abanico que se liga al orgánulo que ha de desplazarse. Cerca del centro de la molécula de cinesina existe una región de bisagra. Las similitudes entre la cinesina y la miosina muscular suscitaron la idea de que la cinesina mueve los orgánulos «caminando» a lo largo de los senderos de microtúbulos. (Adaptada de Hirokawa y cols., 1989.)

vesículas de núcleo denso, mitocondrias y elementos del retículo endoplásmico liso. El análisis microscópico directo del movimiento de grandes partículas en axones vivos cultivados comenzó en fecha tan temprana como 1920. Más recientemente, los progresos en las técnicas microscópicas con vídeo han facilitado mucho la visualización de este proceso. La observación directa continua empleando microscopia electrónica procesada con vídeo revela que las partículas se transportan activamente con paradas y arranques (transporte saltatorio) a lo largo de caminos lineales alineados con el eje largo del axón. Se ha demostrado de forma convincente que estos caminos son microtúbulos.

Los primeros experimentos del transporte axónico rastreaban proteínas sintetizadas en los somas de las células de los ganglios de la raíz dorsal etiquetándolos con aminoácidos radiactivos inyectados en el ganglio. Se obtenía la distribución de la proteína marcada a lo largo de un nervio de diferentes especímenes en distintos momentos tras la inyección y se medía la velocidad de movimiento midiendo la cantidad de radiactividad en segmentos secuenciales uniformes a lo largo del nervio (Fig. 5-10).

Los estudios realizados con este procedimiento demostraron que el transporte anterógrado depende esencialmente del ATP, no se afecta por inhibidores de la síntesis proteica (una vez incorporado el aminoácido marcado), y no depende del cuerpo celular, puesto que ocurre en nervios separados de sus somas. De hecho, el transporte se produce en el axoplasma reconstituido. Los estudios con componentes axónicos aislados (determinaciones de motilidad *in vitro*) han clarificado cómo las membranas y otros componentes celulares se mueven a lo largo de las prolongaciones nerviosas.

El transporte anterógrado del axón depende de microtúbulos que proporcionan una pista básica estacionaria sobre la cual los orgánulos específicos se mueven por medio de motores moleculares. El carácter saltatorio del movimiento se debe a la disociación periódica del orgánulo de la pista o a la colisión con otras estructuras. La idea de que los microtúbulos están involucrados surgió por primera vez por el hallazgo de que tanto la colchicina como la vinblastina, alcaloides que rompen los microtúbulos y bloquean la mitosis (de la que se sabe que depende de los microtúbulos) también interfieren en el transporte rápido. Aproximadamente hace 30 años los expertos en microscopia electrónica observaron enlaces transversales entre los microtúbulos y las partículas vesiculares de las que se sospechó que participaban en el movimiento de las partículas, y ahora existen pruebas de que algunos de estos enlaces transversales representan los motores.

Las moléculas motoras del transporte anterógrado son la *cinesina* y diversas proteínas relacionadas con la cinesina llamadas KIF, una extensa familia de ATPasas, cada una de las cuales transporta diferentes cargas membranosas. La cinesina es un heterotetrámero compuesto de dos cadenas pesadas y dos ligeras. Cada una de las cadenas pesadas contiene una cabeza globular (el dominio de ATPasa) que actúa como motor cuando se une a los microtúbulos, un tallo espiral enrollado responsable de la dimerización con la otra cadena pesada, y un extremo C-terminal similar a un abanico que interacciona con las cadenas y que representa el dominio de interacción con el orgánulo (Fig. 5-11). Estas estructuras han sugerido que la cinesina mueve los orgánulos «caminando» a lo

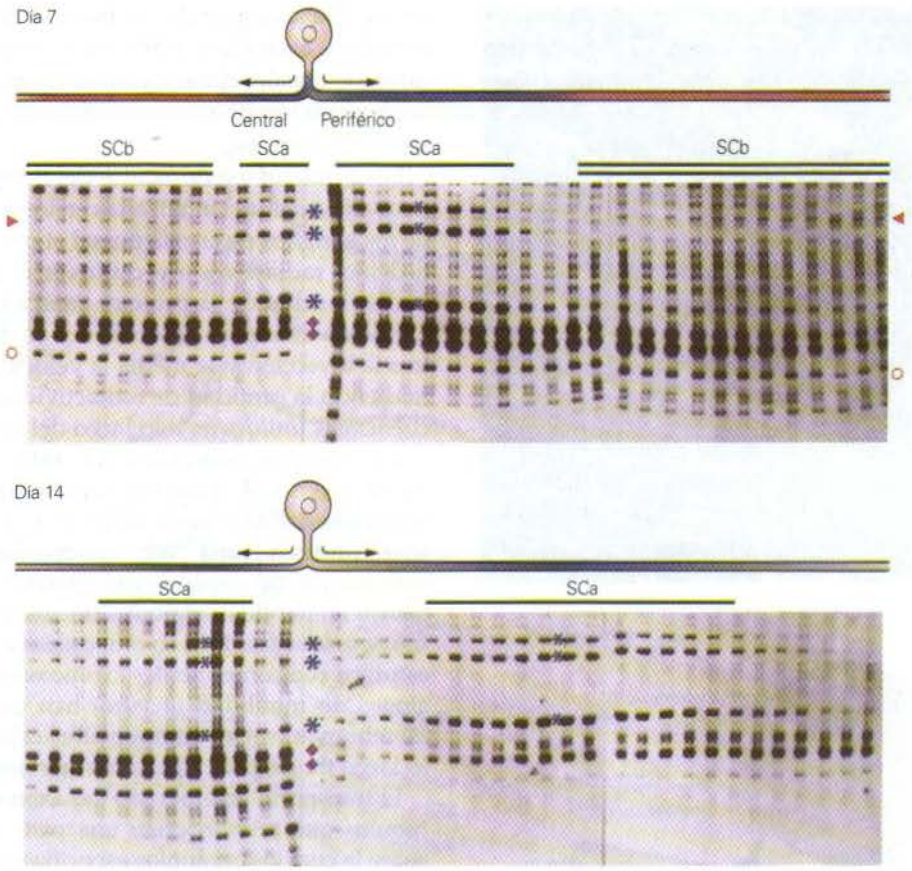


Figura 5-12. Los dos componentes del transporte axónico lento en el axón de las células del ganglio de la raíz dorsal. Las autorradiografías muestran el avance de diferentes proteínas a los 7 y 14 días de la inyección de [^{35}S]-metionina en las células del ganglio de la raíz dorsal L5 de ratas adultas. Cada una de las pistas de estas autorradiografías representa la separación electroforética en gel de poliacrilamida de proteínas de segmentos consecutivos de 2 mm de las ramas central y periférica del axón de la célula inyectada. Las principales proteínas de la onda lenta de transporte axónico (**Sca**) son las proteínas de los neurofilamentos (**asteriscos grandes**), con pesos moleculares de 200 000, 145 000 y 68 000, y las subunidades de tubulina del microtúbulo (**rombos**), α-tubulina (peso molecular 53 000) y β-tubulina (peso molecular 57 000). El avance de la onda Sca a lo largo de una semana se muestra por la distancia entre los picos de radiactividad en los neurofilamentos (**asteriscos pequeños**) en los dos intervalos. Los elementos integrantes del componente rápido del transporte axónico (**SCb**) son más complejos. Se indican tres proteínas identificadas: clatrina (**punta de flecha**), actina (**círculo hueco**) y tubulina (**rombos**). (Cortesía de M. Oblinger.)

largo de los microtúbulos. Sin embargo, el reciente descubrimiento de motores KIF monoméricos (con un solo «pie») ha puesto en duda este modelo.

El transporte rápido también se produce en dirección retrógrada, desde las terminaciones nerviosas hasta el soma. Los orgánulos transportados en esta dirección son fundamentalmente endosomas generados por actividad de endocitosis en las terminales nerviosas (cuerpos multivesiculares y otros endosomas), las mitocondrias y los elementos del retículo endoplásmico. Parte del material que penetra por endocitosis en las terminales nerviosas está destinado al cuerpo celular (p. ej., las membranas de las proteínas de las vesículas grandes de núcleo denso que son remitidas retrógradamente para su reciclaje). Aunque gran parte de este material se degrada en los lisosomas, el transporte retrógrado se emplea también para llevar señales al soma. Por ejemplo, se cree que los receptores de factores de crecimiento activados son transportados a lo largo del axón a su lugar de acción en el núcleo. Algunas toxinas (toxina tetánica) así como ciertos patógenos (virus del herpes simple, de la rabia y de la polio) son transportados también hacia el cuerpo celular a lo largo del axón.

La velocidad del transporte retrógrado rápido es aproximadamente entre la mitad y dos tercios de la del transporte rápido anterógrado. Como en el transporte anterógrado, las partículas se mueven a lo largo de microtúbulos. El motor molecular del transporte retrógrado es una ATPasa

asociada a microtúbulos denominada MAP-1C. La molécula motora axónica es similar a las dineínas de los cilios y los flagelos, y consiste en un complejo proteico multimérico con dos cabezas globulares sobre dos tallos conectados a una estructura basal. Las cabezas globulares se unen a los microtúbulos y actúan como motores, moviéndose hacia el extremo negativo del polímero. Como la cinesina, se cree que el resto del complejo se asocia al orgánulo transportado.

El transporte axónico lento lleva proteínas del citosol y elementos del citoesqueleto

Aunque los orgánulos subcelulares se mueven a lo largo del axón por transporte rápido, las proteínas del citosol y los elementos de la matriz del citoesqueleto lo hacen por transporte axónico lento. El transporte axónico lento sólo es anterógrado (desde el soma). Consiste por lo menos en dos componentes cinéticos que transportan diferentes proteínas y se mueven a diferentes velocidades a lo largo del axón.

Un componente lento viaja a una velocidad de 0.2 a 2.5 mm al día y transporta aquellas proteínas que constituyen los elementos fibrilares del citoesqueleto: las subunidades de los neurofilamentos y las subunidades de α y β tubulina de los microtúbulos (Fig. 5-12). Estas proteínas fibrosas constituyen aproximadamente el 75% del total de proteína desplazada por el componente lento. Los microtúbulos se mueven en forma polimerizada por un mecanismo que implica el deslizamiento de microtúbulos. Segmentos de microtúbulos preensamblados relativamente cortos son transportados desde el cuerpo celular a lo largo del axón mediante la interacción con los microtúbulos existentes. Se piensa que las subunidades de neurofilamentos o los polímeros cortos se mueven pasivamente junto con los microtúbulos porque los dos polímeros están enlazados entre sí por puentes de proteína.

El componente más rápido del transporte axónico lento es unas dos veces más rápido que el componente lento. Las proteínas que transporta son más complejas y comprenden clatrina, actina, proteínas ligadoras de actina, así como diversas enzimas y proteínas del citosol.

Resumen

La mayoría de las proteínas neuronales se sintetiza en el soma. La función adecuada de estas proteínas no sólo depende de su secuencia primaria de aminoácidos, sino también de un plegamiento adecuado. Las chaperonas ayudan al plegamiento de las proteínas durante la síntesis y después de ella, y la estructura final de las proteínas a menudo se altera por modificaciones permanentes o reversibles posteriores a la traducción que pueden afectar tanto a la distribución como a la función de la proteína.

Las proteínas del citosol y del citoesqueleto se sintetizan sobre ribosomas libres y se mueven a todas las regiones de la célula por difusión o transporte axónico. Las proteínas de las mitocondrias y los peroxisomas, así como las proteínas del núcleo y algunas del aparato vacuolar, son sintetizadas en el citosol y dirigidas después de la traducción a su destino por señales existentes en su secuencia de aminoácidos. La mayoría de las proteínas secretorias, proteínas del plasmalema y proteínas del aparato vacuolar se construyen sobre los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso y son translocadas a través de la membrana durante la síntesis. Desde el retículo endoplásmico rugoso se transportan a otros compartimientos del aparato vacuolar o a la superficie celular por tráfico vesicular (la vía secretoria).

El tráfico de vesículas desde el plasmalema (la vía endocitósica) transporta proteínas hacia los compartimientos de degradación o de vuelta al aparato secretor para su reutilización. El transporte vesicular entre las membranas intracelulares es muy específico y su consecuencia es el transporte vectorial de componentes seleccionados de las membranas. Como las neuronas maduras crecen muy poco, el transporte vesicular a cualquier tipo de membrana está equilibrado por un tráfico de regreso a los lisosomas para la degradación. Así, el material se transporta de un compartimiento a otro sin modificar la composición de estado estacionario de ningún orgánulo.

Diversos motores moleculares impulsan a los orgánulos por el citosol, y la consecuencia es una distribución no uniforme en el seno de la neurona. La concentración de vesículas de núcleo denso y sinápticas en las terminales axónicas y su renovación constante se logra mediante el transporte axónico anterógrado y retrógrado a lo largo de caminos del citoesqueleto, fundamentalmente los microtúbulos.

James H. Schwartz
Pietro De Camilli

Lecturas seleccionadas

Grafstein B. 1995. Axonal transport: function and mechanisms. In: SG Waxman, JD Kocsis, PK Stys (eds). *The Axon: Structure, Function and Pathophysiology*, pp. 185499. New York: Oxford Univ. Press.

Hartl FU. 1996. Molecular chaperones in cellular protein folding. Nature 381:571-579.

Holtzman E. 1989. *Lysosomes.* New York: Plenum.

Kelly RB. 1993. Storage and release of neurotransmitters. Cell/Neuron 72/10:43-53.

Kreis T, Vale R (eds). 1993. *Guidebook to the Cytoskeletal and Motor Proteins.* Oxford: Oxford Univ. Press.

Lodish H, Baltimore D, Berke A, Zipursky SL, Matsudaira P, Darnell T. 1995. *Molecular Cell Biology*, 3rd ed. New York: Scientific American Books.

Nigg EA. 1997. Nucleocytoplasmic transport: signals, mechanisms and regulation. Nature 386:779-787.

Peters A, Palay SL, Webster, H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Their Supporting Cells*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.
Rothman JE, Wieland FT. 1996. Protein sorting by transport vesicles. Science 272:227-234.
Schatz G, Dobberstein B. 1996. Common principles of protein translocation across membranes. Science 271: 1519-1526.
Schekman R, Orci L. 1996. Coat proteins and vesicle budding. Science 271:1526-1533.
Stryer L. 1995. *Biochemistry*, 4th ed. New York: WH Freeman.
Varshazsky A. 1997. The ubiquitin system. Trends Biochem Sci 22:283-287.

Referencias

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.
Benson DL, Cohen PA. 1996. Activity-dependent segregation of excitatory and inhibitory synaptic terminals in cultured hippocampal neurons. J Neurosci 16:6424-6432.
Brady ST. 1991. Molecular motors in the nervous system. Neuron 7:521-533.
Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N, Goldberg AL, Bartsch D, Kandel ER, Schwartz JH. 1999. Mechanisms for generating the autonomous cAMP-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*. Neuron 22:147—156.
Cleveland DW, Hoffman PN. 1991. Slow axonal transport models come full circle: evidence that microtubule-sliding mediates axon elongation and tubulin transport. Cell 67:453-456.
Divac I, LaVail JH, Rakic P, Winston KR. 1977. Heterogeneous afferents to the inferior parietal lobule of the rhesus monkey revealed by the retrograde transport method. Brain Res 123:197-207.
Dokas LA. 1983. Analysis of brain and pituitary RNA metabolism: a review of recent methodologies. Brain Res Rev 5:177-218.
Görlich D, Mattaj IW. 1996. Nucleocytoplasmic transport. Science 271:1513-1518.
Hershko A, Ciechanover A. 1998. The ubiquitin system. Annu Revs Biochem 67:425-479.
Hirokawa N. 1997. The mechanisms of fast and slow transport in neurons: identification and characterization of the new Kinesin superfamily motors. Curr Op Neurobiol 7:605-614.
Hirokawa N, Pfister KK, Yorifuji H, Wagner MC, Brady ST, Bloom GS. 1989. Submolecular domains of bovine brain kinesin identified by electron microscopy and monoclonal antibody decoration Cell 56:867-878.
Hoffman PN, Lasek RJ. 1975. The slow component of axonal transport: identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons J Cell Biol 66:351-366.
Kreis T, Vale R (eds). 1993. *Guidebook to the Extracellular Matrix and Adhesion Proteins*. Oxford: Oxford Univ. Press.
McIlhinney RAJ. 1990. The fats of life: the importance and function of protein acylation. Trends Biochem 15:387-391.
McNew JA, Goodman JM. 1996. The targeting and assembly of peroxisomal proteins: some old rules do not apply. Trends Biochem Sci 21:54-58.
Neupert W. 1997. Protein import into mitochondria. Annu Rev Biochem 66:863-917.
Oblinger MM, Lasek RJ. 1985. Selective regulation of two axonal cytoskeletal networks in dorsal root ganglion cells. In: P O'Lague (ed). *UCLA Symposium on Molecular and Cellular Biology*. Vol. 24, *Neurobiology: Molecular Biological Approaches to Understanding Neuronal Function and Development*, pp. 135-143. New York: Liss.
Ochs S. 1972. Fast transport of materials in mammalian nerve fibers. Science 176:252—260.
Ochs S. 1975. Waller's concept of the trophic dependence of the nerve fiber on the cell body in the light of early neuron theory. Clio Med 10:253-265.
Okada Y, Yamazaki H, Sekine-Aizawa Y, Hirokawa N. 1995. The neuron-specific kinesin superfamily protein KIFIA is a unique monomeric motor for anterograde axonal transport of synaptic vesicle precursors. Cell 81:769-780.
Schnapp BJ, Reese TS. 1982. Cytoplasmic structure in rapid-frozen axons J Cell Biol 94:667-679.
Takei K, Mundigl O, Daniell L, De Camilli P. 1996. The synaptic vesicle cycle: a single vesicle budding step involving clathrin and dynamin. J Cell Biol 133:1237-1250.
Vale RD, Fletterick RJ. 1997. Design plan of kinesin motors. Annu Rev Cell Dev Biol 13:745-777.
Vallee RB, Bloom GS. 1991. Mechanisms of fast and slow axonal transport. Annu Rev Neurosci 14:59-92.
Weiss P, Hiscoe HB. 1948. Experiments on the mechanism of nerve growth. J Exp Zool 107:315-395.
Zemanick MC, Strick PL, Dix RD. 1991. Direction of transneuronal transport of herpes simplex virus 1 in the primate motor system is strain-dependent. Proc Natl Acad Sci USA 88:8048-8051.

6

Canales iónicos

Los canales iónicos son importantes para la transmisión de señales en el sistema nervioso

Los canales iónicos son proteínas que abarcan el espesor de la membrana celular

Los canales iónicos pueden investigarse por métodos funcionales

Los canales iónicos de todas las células comparten varias características

El flujo de iones a través del canal iónico es pasivo

La apertura y el cierre de un canal implican cambios de configuración

La estructura de los canales iónicos se infiere de estudios biofísicos, bioquímicos y de biología molecular

Los canales iónicos se pueden agrupar en familias de genes

La estructura de un canal iónico selectivo del potasio se ha resuelto por cristalografía de rayos X

Resumen

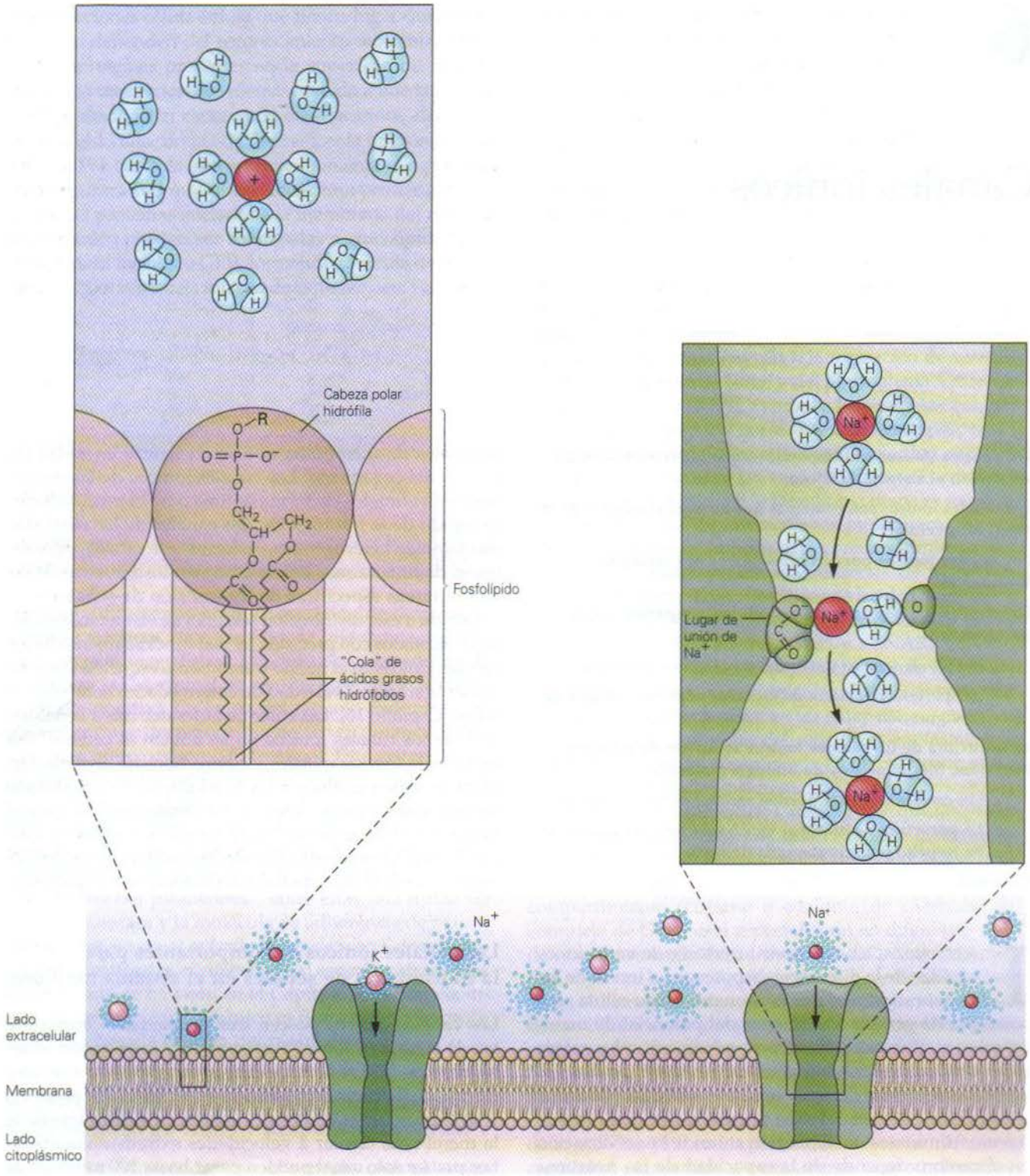
LA SEÑALIZACIÓN NEURONAL DEPENDE de variaciones rápidas de la diferencia de potencial a través de las membranas celulares neuronales. Cada célula sensorial puede generar variaciones del potencial de membrana en respuesta a estímulos muy pequeños: los receptores oculares responden a un único fotón de luz, las neuronas olfatorias detectan una sola molécula odorífera, y las células ciliadas del oído interno responden a movimientos diminutos de dimensión atómica. La señalización en el cerebro depende de la capacidad de las neuronas para responder a estos pequeños estímulos produciendo variaciones rápidas de la diferencia de potencial eléctrico a través de las membranas neuronales.

Durante un potencial de acción, el potencial de membrana varía rápidamente, hasta 500 voltios por segundo. Estas alteraciones rápidas del potencial de membrana están mediadas por canales iónicos, una clase de proteínas integrales de membrana que se encuentra en todas las células del organismo. Los canales iónicos de las neuronas están afinados de forma óptima para el procesamiento rápido de la información: los canales de las neuronas son también heterogéneos, de forma que canales diferentes en distintas zonas del sistema nervioso pueden llevar a cabo tareas específicas de transmisión de señales.

Debido a esta distribución selectiva de elementos funcionales ajustados con precisión, el mal funcionamiento de los canales iónicos en el nervio y el músculo esquelético puede causar una amplia variedad de enfermedades neurológicas (véase Capítulo 16). Las enfermedades debidas a la disfunción de los canales iónicos no se limitan al cerebro. Por ejemplo, la fibrosis quística y ciertos tipos de arritmia cardíaca se deben también a un funcionamiento inadecuado de los canales iónicos. Además, los canales iónicos son con frecuencia el lugar de acción de fármacos, venenos y toxinas. Por ello desempeñan papeles cruciales tanto en la fisiología como en la fisiopatología del sistema nervioso central.

Los canales iónicos son importantes para la transmisión de señales en el sistema nervioso

Los canales iónicos poseen tres propiedades importantes: 1) conducen iones, 2) reconocen y seleccionan iones específicos, y 3) se abren y cierran en respuesta a señales eléctricas, mecánicas o químicas específicas. En el nervio y en el músculo estos canales conducen iones a través de la membrana celular a velocidades extremadamente altas: por un solo canal pueden pasar hasta 100 millones de iones por segundo. Este flujo de corriente causa las rápidas variaciones del potencial de membrana necesarias para la transmisión de señales, como veremos en el Capítulo 9. Esta elevada tasa de flujo de iones a través de los canales —10^8 por segundo— es comparable a la tasa de recambio de las enzimas más veloces, catalasa y anhidrasa carbónica, que están limitadas por la difusión del sus-


Cabeza polar hidrófila
Fosfolípido
"Cola" de ácidos grasos hidrófobos
Lugar de unión de Na+
Na+
K+
Lado extracelular
Membrana
Lado citoplásmico

trato. (Las cifras de recambio de la mayor parte de las restantes enzimas son considerablemente menores, del orden de 10 a 1000 por segundo.)

A pesar de su capacidad de conducir iones a gran velocidad, los canales iónicos son sorprendentemente selectivos: cada tipo de canal sólo permite el paso de un ion o de unos pocos tipos de iones. Por ejemplo, el potencial de membrana de las neuronas en reposo está determinado en gran medida por canales selectivamente permeables al K^+. Normalmente, estos canales son 100 veces más permeables al K^+ que al Na^+. Sin embargo, durante el potencial de acción se activan canales iónicos 10 a 20 veces más permeables al Na^+ que al K^+. Así, una clave de la gran versatilidad de la transmisión neuronal de señales es la activación de diferentes clases de canales iónicos, cada una de las cuales es selectiva para determinados iones.

Finalmente, muchos canales iónicos están regulados (*gated*[1]); se abren y cierran en respuesta a diversos estímulos. Así, los *canales regulados por el voltaje (voltage-gated channels)* obedecen a las variaciones del voltaje, los *canales regulados por ligando (ligand-gated channels)*, lo hacen a transmisores químicos, y los *regulados mecánicamente (mechanically gated)* a la presión o al estiramiento. Cada canal es habitualmente más sensible a un tipo de señal. Además de los canales regulados, existen canales no regulados que están normalmente abiertos con la célula en reposo. Estos *canales en reposo* contribuyen significativamente al potencial de reposo.

En este capítulo analizaremos cuatro cuestiones: ¿Cómo pueden los canales iónicos conducir iones a tal velocidad y sin embargo ser selectivos? ¿Cómo se regulan? ¿Cuáles son las propiedades de los canales que se modifican por las condiciones intrínsecas y extrínsecas? Además compararemos la estructura molecular de diversos canales y consideraremos cómo han podido evolucionar. En los capítulos posteriores veremos de qué forma los canales no regulados generan el potencial de reposo (Capítulo 7), cómo los canales regulados por el voltaje generan el potencial de acción (Capítulo 9), y la manera en que los canales regulados por ligando producen los potenciales sinápticos (Capítulos 11, 12, y 13).

Los canales iónicos son proteínas que abarcan el espesor de la membrana celular

Para ser conscientes de por qué las neuronas emplean canales hemos de comprender la naturaleza de la membrana plasmática y la fisicoquímica de los iones en solución. La membrana plasmática de todas las células, incluidas las neuronas, tiene un espesor de 6-8 nm y consiste en un mosaico de lípidos y proteínas. La superficie de la membrana está formada por una doble capa de fosfolípidos. Incrustadas en esta capa continua de lípidos están las proteínas integrales de membrana, entre ellas los canales iónicos.

Los lípidos de la membrana no se mezclan con el agua, son hidrófobos. Por el contrario, los iones del interior de la célula y los del exterior atraen poderosamente las moléculas de agua, son hidrófilos (Fig. 6-1). La atracción en-

[1] La traducción literal es *gated*, inglés, que significa verja, puerta, cancela, sería «con control de puerta», aunque se admite el término más escueto «regulado», opción que adoptaremos en lo sucesivo en este capítulo. (Véase Dorland, Diccionario Enciclopédico de Medicina, vigésimo octava edición, McGraw-Hill Interamericana, Madrid, 1997. (*N. del T.*)

Figura 6-1. (Página opuesta). Las propiedades de permeabilidad iónica de la membrana son determinadas por las interacciones de los iones con el agua, la bicapa lipídica de la membrana y los canales iónicos. Los canales iónicos son proteínas integrales de membrana que abarcan el espesor de la bicapa lipídica, brindando una vía para que los iones atraviesen la membrana. Los fosfolípidos de las bicapas lipídicas autoselladas son la base de todas las membranas celulares. Los fosfolípidos tienen una cabeza hidrófila y una cola hidrófoba. Las colas hidrófobas se unen para excluir el agua y los iones, mientras que las cabezas hidrófilas polares dan hacia el medio acuoso del líquido extracelular y el citoplasma.

Ampliación izquierda: los iones en solución están rodeados de una nube de moléculas de agua (aguas de hidratación) atraídas por la carga neta del ion. Esta nube es transportada con el ion a medida que éste se difunde por la solución, aumentando el tamaño efectivo del mismo. Es energéticamente desfavorable, y por tanto improbable, que el ion deje este ambiente polar para penetrar en el medio no polar de la bicapa lipídica. En la ilustración, un ion de carga positiva (**rojo**), atrae los átomos electronegativos de las moléculas de agua circundantes. El recuadro muestra también la estructura de un fosfolípido. Está compuesto de un armazón de glicerol en el que dos de sus grupos –OH están ligados por enlaces de éster a moléculas de ácidos grasos. El tercer grupo –OH del glicerol está ligado al ácido fosfórico. El grupo fosfato además está unido a diversos grupos de alcohol pequeños, polares (**R**). **Abajo:** un modelo que muestra cómo los canales iónicos son capaces de seleccionar iones de K^+ o de Na^+.

Canal de potasio (izquierda): aunque un ion Na^+ es en sí mismo menor que uno de K^+, su diámetro efectivo en solución es mayor porque su fuerza local de campo es más intensa y le hace atraer una nube mayor de moléculas de agua. Por tanto, un canal puede seleccionar K^+ en vez de Na^+ excluyendo iones hidratados cuyo diámetro es mayor que el del poro.

Canal del sodio (derecha): los canales de sodio tienen un filtro de selectividad en algún punto a lo largo de ellos, con un sitio al que se unen débilmente los iones de Na^+. De acuerdo con la hipótesis planteada por Bertil Hille y colaboradores, un ion de Na^+ se une transitoriamente en un sitio activo a medida que se mueve a través del filtro (**ampliación derecha**). En el lugar de unión la carga positiva del ion se estabiliza por un residuo de aminoácido de carga negativa situado en la pared del canal y también por una molécula de agua atraída a un segundo residuo de aminoácido polar en el lado externo de la pared del canal. Se piensa que un ion de K^+, debido a su mayor diámetro, no se puede estabilizar con la misma eficacia por la carga negativa y por lo tanto será excluido del filtro. (Modificado de Hille, 1984.)

tre los iones y el agua es consecuencia de que las moléculas de agua son bipolares: aunque la carga neta de una molécula de agua es cero, la carga está separada en el seno de la molécula. El átomo de oxígeno de la molécula tiende a atraer electrones y por tanto es portador de una pequeña carga negativa neta, mientras que los átomos de hidrógeno tienden a perder electrones y, en consecuencia, llevan una pequeña carga positiva. Como resultado de esta distribución desigual de la carga, los cationes (iones de carga positiva) experimentan una fuerte atracción electrostática hacia el átomo de oxígeno del agua, mientras que los aniones (de carga negativa) son atraídos por los átomos de hidrógeno. De forma similar, los iones atraen agua; de hecho, están rodeados de agua de hidratación unida electrostáticamente (Fig. 6-1).

Un ion no puede separarse del agua y penetrar en las colas de hidrocarburo de la bicapa lipídica a menos que se gaste una gran cantidad de energía para superar las fuerzas de atracción entre el ion y las moléculas de agua que lo rodean. Por esta razón, resulta muy improbable que un ion abandone la solución y penetre en la bicapa lipídica, y por ello la bicapa es por sí misma casi completamente impermeable a los iones. Los iones sólo atraviesan la membrana a través de poros o aberturas especializadas en la membrana, como los canales iónicos, en los que, como veremos, el equilibrio energético favorece el movimiento de los iones.

Los canales iónicos no son simplemente agujeros en la membrana lipídica, sino que están constituidos de proteína. Aunque sólo se conoce con certeza su naturaleza molecular desde hace unos 15 años, la idea de los canales iónicos se remonta a finales del siglo XIX. En aquel momento los fisiólogos sabían que, a pesar de la barrera de la membrana celular, las células eran sin embargo permeables a muchos pequeños solutos, entre ellos algunos iones. Para explicar la *ósmosis*, el flujo de agua a través de membranas biológicas, Ernst Brücke propuso que las membranas contienen canales o poros que permiten el paso del agua a través de las membranas, pero no de solutos más grandes. Posteriormente, William Bayliss sugirió que un canal lleno de agua permitiría a los iones atravesar con facilidad la membrana, puesto que resultaría innecesario arrancar a los iones su agua de hidratación.

La idea de que los iones se mueven a través de canales suscita un interrogante: ¿Cómo puede un canal lleno de agua conducir a gran velocidad y sin embargo ser selectivo? ¿Cómo, por ejemplo, permite un canal que pasen los iones de K^+ y a la vez excluye los iones de Na^+? La selectividad no puede basarse sólo en el diámetro de los iones, porque el K^+, con un radio de cristal de 0.133 nm, es mayor que el Na^+ (radio de cristal de 0.095 nm). Dado que los iones en solución están rodeados de aguas de hidratación, la facilidad con la que se mueven en solución (su movilidad o constante de difusión) no sólo depende simplemente de su tamaño, sino de éste y de la capa de agua que lo reviste. Cuanto menor es un ion, más localizada está su carga y más potente es su campo eléctrico; los iones pequeños como el Na^+ tienen campos eléctricos efectivos mayores que los iones de K^+. El resultado es que la atracción de los iones pequeños por el agua es más poderosa. Así, cuando el Na^+ se mueve por el agua, su potente atracción electrostática por ella hace que esté revestido de una capa acuosa mayor, lo que tiende a lentificarlo respecto al K^+. Por su mayor capa acuosa, el Na^+ se comporta como si fuera mayor que el K^+. De hecho, existe una relación precisa entre el tamaño de un ion y su movilidad en solución: cuanto menor es el ion, menor es su movilidad. Por lo tanto, podemos elaborar un modelo que selecciona K^+ en lugar de Na^+ simplemente basado en la interacción de los dos iones con el agua en un canal lleno de agua (Fig. 6-1).

Aunque este modelo explica cómo puede un canal seleccionar K^+ y excluir Na^+, plantea el enigma de cómo seleccionar Na^+ y excluir K^+. Este problema indujo a muchos fisiólogos en las décadas de los años 30 y 40 a abandonar la teoría de los canales a favor de la idea de que los iones atraviesan las membranas celulares uniéndose primero a una proteína transportadora específica, que después transporta el ion a través de la membrana. En este modelo de los transportes, la selectividad se basa en la unión química entre el ion y la proteína portadora, no en la movilidad del ion en solución.

Aunque en la actualidad sabemos que los iones pueden atravesar membranas por medio de transportes, siendo la bomba de Na^+-K^+ un ejemplo bien caracterizado (Capítulo 7), muchas observaciones sobre la conductancia de iones a través de la membrana celular no se ajustan al modelo de los transportes. La más importante es la rápida velocidad de transferencia de los iones a través de las membranas. Esta tasa de transferencia fue examinada por primera vez a comienzos de la década de los años 70 midiendo la corriente transmembranosa iniciada por la unión de acetilcolina (ACh) a su receptor en la membrana celular de las fibras musculares esqueléticas, en la sinapsis entre el nervio y el músculo. Empleando mediciones del ruido de la corriente de membrana (pequeñas fluctuaciones estadísticas en la corriente iónica media inducidas por la ACh), Bernard Katz y Ricardo Miledi concluyeron que la corriente iniciada por un único receptor de ACh es de 10 millones de iones por segundo. Por el contrario, la bomba de Na^+-K^+ es mucho más lenta; puede transportar como máximo 100 iones por segundo. Si el receptor de ACh actuara como un transportador, tendría que trasladar a través de la membrana un ion en 0.1 μs, una velocidad inverosímilmente elevada. La diferencia de 100 000 veces entre las velocidades sugiere claramente que el receptor de ACh (y otros receptores regulados por ligandos) deben conducir los iones a través de un canal. Mediciones posteriores de la corriente en muchas vías reguladas por el voltaje selectivas para K^+, Na^+ y Ca^{2+} también demuestran grandes corrientes unitarias, lo que indica que también ellas son canales.

Pero seguimos con el problema inicial: ¿qué convierte en selectivo a un canal? Para explicar la selectividad, Bertil Hille extendió la teoría de los poros proponiendo que los canales tienen regiones estrechas que actúan como tamices moleculares. En este filtro de selectividad un ion pierde la mayor parte de sus aguas de hidratación y en su lugar forma enlaces químicos débiles (interacciones electrostáticas) con residuos polares (cargados) de aminoácidos que revisten las paredes del canal (Fig. 6-1). Dado que resulta desfavorable desde el punto de vista energético para un ion perder sus aguas de hidratación, el ion sólo atravesará un conducto si la energía de interacción con el filtro de selectividad compensa la pérdida de las aguas de hidratación. Los iones que atraviesan el canal normalmente sólo están ligados al filtro de selectividad durante un tiempo corto (menos de 1 μs), después de lo cual las fuerzas electrostáticas y de difusión impulsan el ion a través del canal. En los canales en los que el diámetro del poro tiene el tamaño suficiente para dar cabida a varias moléculas de agua, no es necesario que el ion sea despojado por completo de su cubierta de agua.

¿Cómo se establecen este reconocimiento y especificidad químicos? A principios de la década de los años 60, George Eisenmann formuló una teoría para explicar las propiedades de los electrodos de vidrio selectivos para iones (que son similares a los electrodos de pH pero que seleccionan entre los cationes metálicos alcalinos). Según esta teoría, un lugar de unión con una fuerza de campo negativa potente —por ejemplo, uno formado por grupos de ácido carboxílico de carga negativa de glutamato y aspartato— se unirá selectivamente al Na^+ en relación con el K^+. Esta selectividad es la consecuencia de que la interacción electrostática entre dos grupos cargados, regida por la ley de Coulomb, está en relación inversa con la distancia entre los dos grupos.

Como el Na^+ tiene un radio menor que el K^+, el Na^+ se puede acercar más a un lugar de carga negativa que el K^+, y por lo tanto la variación de energía libre al realizarse la unión será más favorable. Esta energía libre de unión muy favorable compensará el que el Na^+ pierda parte de sus aguas de hidratación para atravesar el estrecho filtro de selectividad. Por el contrario, un lugar de unión con una baja potencia de campo —por ejemplo, un compuesto de átomos de oxígenos polares de carbonilo o hidroxilo— seleccionaría K^+ en vez de Na^+. En un lugar así la unión del Na^+ no proporcionaría una variación de energía libre suficiente como para compensar la pérdida de aguas de hidratación del ion, que el Na^+ mantiene firmemente unidas. Dado que la interacción de los iones de K^+, de mayor tamaño, con el agua, es más débil, el lugar de unión con baja potencia de campo sería capaz de compensar la pérdida de las moléculas de agua asociadas a un ion de K^+. En la actualidad se piensa que los canales iónicos son selectivos debido tanto a interacciones químicas específicas como a un tamizado molecular basado en el diámetro de los poros.

Los canales iónicos pueden investigarse por métodos funcionales

Para entender por completo cómo trabajan los canales iónicos, terminaremos por necesitar información sobre la estructura tridimensional, que ha aportado datos en el estudio de las enzimas y otras proteínas solubles. Sólo hace poco se han comenzado a aplicar a las proteínas integrales de membrana, como los canales iónicos, análisis cristalográficos de rayos X y otros análisis estructurales, porque sus regiones hidrófobas transmembranosas los hacen difíciles de cristalizar. Sin embargo, los registros de un solo canal han ofrecido información funcional importante que ha llevado a interesantes interpretaciones funcionales.

Antes de que fuera posible resolver la pequeña cantidad de corriente que fluye a través de un solo canal en las membranas biológicas, se estudió la función de los canales en bicapas lipídicas artificiales. A principios de la década de los años 60, Paul Mueller y Donald Rudin desarrollaron una técnica para formar bicapas lipídicas funcionales pincelando una pequeña gota de fosfolípido sobre un orificio en una barrera no conductora que separaba dos soluciones de sal. Aunque la membrana lipídica posee una gran resistencia a los iones, el flujo de éstos a través de la membrana aumenta de forma espectacular cuando se añaden ciertos anticuerpos peptídicos a la solución de sal. Los primeros estudios con gramicidina A, un péptido cíclico de 15 aminoácidos, fueron especialmente útiles. La aplicación de concentraciones bajas de gramicidina A induce pequeñas variaciones, paso a paso, del flujo de corriente a través de la membrana. Estos breves pulsos de corriente son el reflejo de la apertura y el cierre, todo o nada, de un único canal iónico formado por el péptido.

La corriente a través de un único canal de gramicidina varía con el potencial de membrana de una manera lineal, es decir, que el canal se comporta como una resistencia simple (Fig. 6-2). La amplitud de la corriente a través del canal único se puede por tanto obtener de la ley de Ohm $i = V/R$, donde i es la corriente a través del canal único, V el voltaje a través del canal, y R la resistencia a través del canal abierto. La pendiente de la relación entre i y V da un valor de R para un solo canal abierto de unos 8×10^{10} ohmios (Fig. 6-2B). Al abordar los canales iónicos resulta más útil hablar del recíproco de la resistencia o conductancia ($\gamma = 1/R$) porque ésta proporciona una medida eléctrica de la permeabilidad a los iones. Así, la ley de Ohm se puede expresar como $i = \gamma \times V$. La conductancia del canal de la gramicidina A es de unos 12×10^{-12} siemen, o 12 picosiemen (pS), donde 1 siemen equivale a 1/ohm.

La información sobre las propiedades básicas de los canales obtenida a partir de membranas artificiales se confirmó posteriormente en membranas biológicas con la técnica del registro de zona (Recuadro 6-1). Se oprimía fuertemente contra la membrana del músculo de una

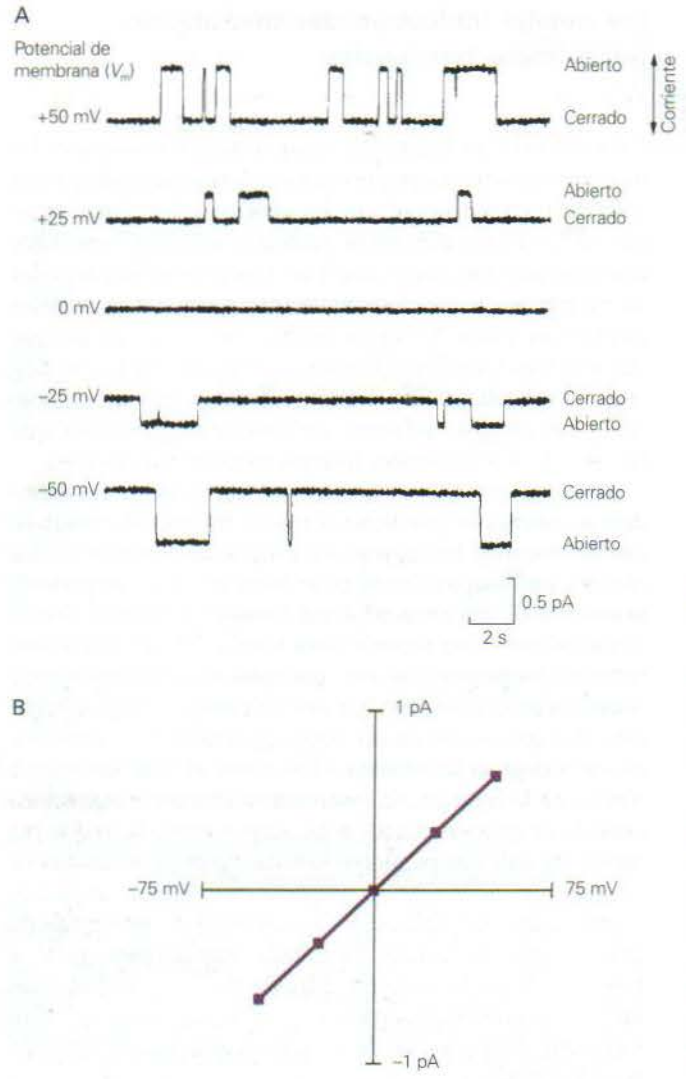


Figura 6-2. Características de la corriente en un único canal iónico. Los datos aquí presentados se obtuvieron en un canal formado por adición de moléculas de gramicidina A a la solución que bañaba una bicapa lipídica artificial

A. El canal se abre y cierra de manera todo o nada, lo que tiene como resultado breves pulsos de corriente a través de la membrana. Si el potencial eléctrico (V_m) a través de la membrana varía, la corriente a través del canal (i) varía proporcionalmente. V_m se mide en milivoltios (mV); i se mide en picoamperios (pA).

B. Un gráfico de la corriente a través del canal con respecto a la diferencia de potencial a través de la membrana revela que la corriente está en relación lineal con el voltaje; en otras palabras, que el canal se comporta como una resistencia eléctrica obedeciendo a la ley de Ohm ($i = V/R$ ó $i = \gamma \times V$). (Datos cortesía de Olaf Anderson y Lyndon Providence.)

C. Estructura propuesta del canal de la gramicidina A. Se forma un canal funcional por dimerización término-terminal de dos péptidos de gramicidina. (Tomado de Sawyer y cols., 1989.)

rana una micropipeta de vidrio que contenga ACh, el neurotransmisor que activa los canales iónicos regulados por transmisor en la membrana del músculo esquelético. Se registraron en la zona de la membrana cubierta con la punta de la pipeta pequeños pulsos de corriente unitarios que representaban la apertura y el cierre de canales iónicos únicos activados por ACh (Fig. 6-3B). Como en el caso de los canales de gramicidina A, la relación entre corriente y voltaje en estos canales activados por ACh es lineal, y la conductancia de un solo canal es de unos 25 pS.

Los canales iónicos de todas las células comparten varias características

La mayoría de las células son capaces de proporcionar una transmisión intercelular local de señales, pero sólo las células nerviosas y musculares están especializadas en la transmisión rápida de señales a largas distancias. Aunque las neuronas y las células musculares tienen una variedad especialmente rica y una gran densidad de canales iónicos de membrana, sus canales no parecen diferir en lo fundamental de los existentes en otras células del organismo. En esta sección describiremos las propiedades generales de los canales iónicos encontrados en una extensa variedad de células.

El flujo de iones a través del canal iónico es pasivo

El flujo de iones a través de los canales iónicos es pasivo y no requiere consumo de energía metabólica por los canales. La dirección y el equilibrio final de este flujo no están determinados por el propio canal, sino por las fuerzas impulsoras electrostática y de difusión a través de la membrana.

Los canales iónicos seleccionan los tipos de iones que pueden atravesar la membrana, permitiendo el paso de cationes o aniones. Algunos tipos de canales selectivos para cationes permiten que pasen de forma casi indiscri-

Recuadro 6-1. Registro del flujo de corriente en canales iónicos únicos: el registro de zona

La técnica del registro de zona supone un perfeccionamiento de la pinza del voltaje (véase Recuadro 9-1) y fue desarrollada en 1976 por Erwin Neher y Bert Sakmann para registrar el flujo de corriente de canales iónicos únicos. Una micropipeta de vidrio pulida a fuego con un diámetro en la punta de 1 μm se oprime contra la membrana de una fibra de músculo esquelético que ha sido tratada con enzimas proteolíticas para eliminar tejido conectivo de la superficie muscular. La pipeta se llena con solución salina similar a la del líquido extracelular. Un electrodo metálico en contacto con los electrólitos de la micropipeta conecta la pipeta con un circuito eléctrico especial que mide el flujo de corriente a través de los canales situados en la membrana bajo la punta de la pipeta.

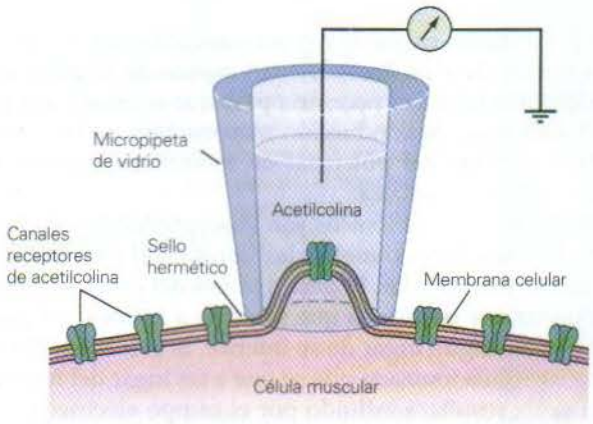


Figura 6-3A. Montaje del registro de zona. Se emplea una pipeta que contiene acetilcolina (ACh) para registrar canales regulados por transmisor en el músculo esquelético. (Adaptado de Alberts y cols., 1989.)

En 1980, Neher descubrió que aplicando una pequeña cantidad de aspiración a la pipeta de zona se incrementaba el carácter hermético del sellado entre la pipeta y la membrana. El resultado era un sellado con una resistencia muy elevada entre la parte interior y el exterior de la pipeta. El sellado disminuía el ruido electrónico y extendía la utilidad de la técnica a toda la gama de canales que participan en la excitabilidad eléctrica, incluidos los de conductancias pequeñas. Desde este descubrimiento, Neher y Sakmann, y muchos otros, han empleado la

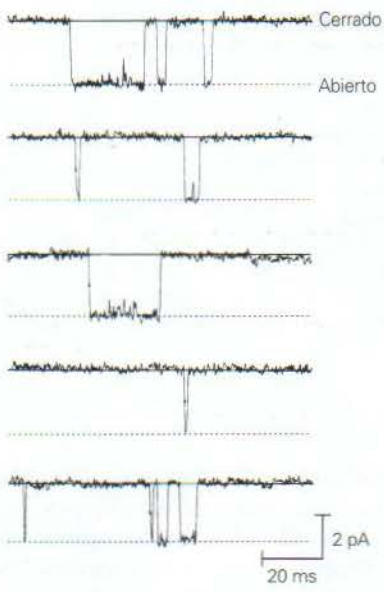


Figura 6-3B. Registro de zona de la corriente que fluye a través de un solo canal iónico cuando el canal oscila entre el estado cerrado y el abierto. (Cortesía de B. Sakmann.)

técnica del registro de zona para estudiar las tres clases principales de canales iónicos, regulados por voltaje, regulados por transmisor y regulados mecánicamente, en diversas neuronas y otras células.

Christopher Miller desarrolló independientemente un método para incorporar canales de membranas biológicas a bicapas lipídicas planas. Con esta técnica, las membranas biológicas se homogeneizan primero en una licuadora de laboratorio; la centrifugación del homogeneizado separa después una porción compuesta exclusivamente de vesículas de membrana. En condiciones iónicas apropiadas, estas vesículas de membrana se unen con una membrana lipídica planar, incorporando cualquier canal iónico de la vesícula o la membrana planar. Esta técnica tiene dos ventajas experimentales. Primero, permite registrar canales iónicos en regiones de células inaccesibles al registro de zona; por ejemplo, Miller ha estudiado con éxito un canal de potasio aislado de la membrana interna del músculo esquelético (el retículo sarcoplásmico). Segundo, permite a los investigadores estudiar cómo influye en la función de los canales la composición lipídica de la membrana.

minada los cationes que suele haber en el líquido extracelular, Na^+, K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. Sin embargo, la mayoría de los canales selectivos para cationes son fundamentalmente permeables a un solo tipo de ion, sea Na^+, K^+ o Ca^{2+}. La mayoría de los tipos de canales selectivos para aniones son también muy selectivos; conducen sólo un ion fisiológico, el cloruro (Cl^-).

Las propiedades cinéticas de la permeabilidad de los iones se describen mejor por la conductancia del canal, que se determina midiendo la corriente (flujo de iones) que fluye a través del canal abierto en respuesta a una determinada fuerza electroquímica impulsora. La fuerza impulsora electroquímica neta está determinada por dos factores: la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana y el gradiente de concentración de los iones que la atraviesan. La variación de cualquiera de ellos puede modificar la fuerza impulsora neta (véase Capítulo 7).

Como hemos visto, en algunos canales el flujo de corriente varía de forma lineal con la fuerza impulsora, es decir, los canales se comportan como resistencias sim-

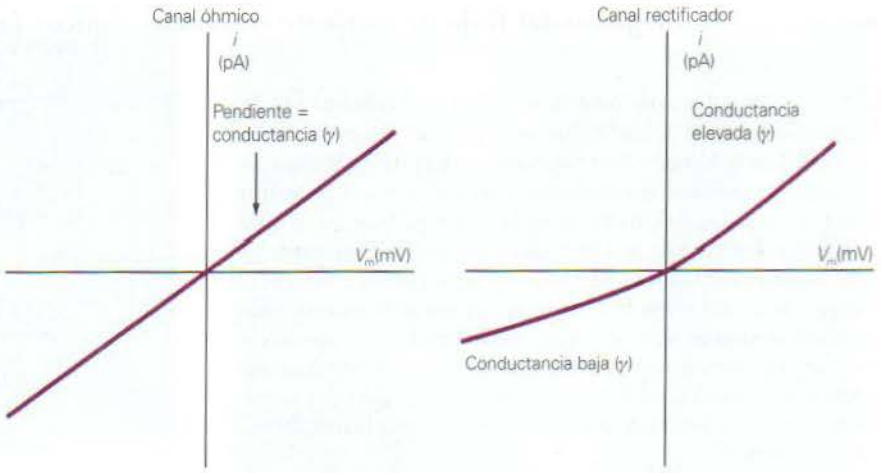


Figura 6-4. En muchos canales iónicos la relación entre el flujo de corriente a través del canal abierto y el voltaje de membrana es lineal. Se dice que estos canales son «óhmicos», porque obedecen a la ley de Ohm, $i = V_m/R$ ó $V_m \times \gamma$, donde γ es la conductancia (**gráfica izquierda**). En otros canales la relación entre la corriente y el potencial de membrana no es lineal (**gráfica derecha**). Se dice que este canal «rectifica», en el sentido de que tiende a conducir iones más fácilmente en una dirección (aquí corriente positiva) que en la contraria.

ples. En otros el flujo de corriente es una función no lineal de la fuerza impulsora. Este tipo de canal se comporta como un rectificador, conduce iones más fácilmente en una dirección que en la contraria. Así como la conductancia ($\Delta i/\Delta V$) de un canal análogo a una resistencia es constante, es igual a todos los voltajes, la conductancia de un canal rectificador es variable y debe determinarse representando gráficamente la corriente respecto al voltaje en todo el intervalo fisiológico de potencial de membrana (Fig. 6-4).

La tasa de flujo de iones (corriente) a través de un canal depende de la concentración de los iones en la solución que lo rodea. En concentraciones bajas, la corriente aumenta de forma casi lineal con la concentración. En concentraciones más elevadas la corriente tiende a alcanzar un punto más allá del cual deja de crecer con la concentración. En este punto se dice que la corriente está *saturada*.

Este efecto de saturación es congruente con la idea de que la permeabilidad a los iones no obedece de forma estricta a las leyes de la difusión electroquímica en solución libre sino que también implica la unión de los iones a lugares polares específicos en el interior del poro del canal. Un modelo simple de electrodifusión predeciría que la corriente iónica aumentara siempre que la concentración de iones lo hiciera: cuantos más portadores de carga en la solución, mayor flujo de corriente.

La relación entre corriente y concentración iónica en una extensa variedad de canales iónicos se describe bien por una ecuación de unión uno a uno, lo que sugiere que un único ion se une al canal durante el paso. La concentración iónica a la que el flujo de corriente alcanza la mitad de su máximo define la *constante de disociación* de la unión iónica en el canal. La constante de disociación en gráficas de corriente respecto a concentración es normalmente bastante alta, en torno a 100 mM, lo que indica una unión débil. (En las interacciones típicas entre enzimas y sustratos la constante de disociación es inferior a 1 μM.) Esta interacción débil indica que los puentes entre el ion y el canal se forman y destruyen rápidamente. De hecho, lo típico es que el ion permanezca unido en el canal menos de 1 μs. La velocidad rápida de terminación de la unión iónica es necesaria para que el canal logre las elevadas tasas de conducción responsables de las variaciones rápidas del potencial de membrana durante la transmisión de señales.

Algunos canales iónicos son susceptibles de oclusión por diversos iones o moléculas libres en el citoplasma o el medio extracelular. El paso a través del canal se puede bloquear por partículas que se unen a la boca del poro acuoso o a algún lugar de su interior. Si el bloqueador es una molécula ionizada que se une a un lugar del interior del poro, resultará influido por el campo eléctrico de la membrana cuando penetre en el canal. Por ejemplo, si un bloqueador de carga positiva penetra desde el exterior de la membrana por el canal, el aumentar la negatividad del interior de la membrana, lo que, por convención, corresponde a un potencial de membrana más negativo (véase Capítulo 7), impulsará al bloqueador al interior del canal, con lo que el bloqueo aumentará. Aunque las moléculas bloqueadoras son a menudo toxinas o fármacos originados fuera del cuerpo, algunas son iones comunes presentes en la célula o en su entorno en condiciones fisiológicas normales, como Mg^{2+}, Ca^{2+} y Na^+, y poliaminas como la espermina.

La apertura y el cierre de un canal implica cambios de configuración

En todos los canales iónicos estudiados hasta la fecha la proteína del canal tiene dos o más estados de configuración relativamente estables. Cada una de estas configuraciones estables representa un estado funcional diferente. Por ejemplo, cada canal iónico tiene por lo menos un estado abierto y uno o dos estados cerrados. La transición de un canal entre estos estados recibe el nombre de «control de puerta» o regulación.

Es relativamente poco lo que se sabe sobre los mecanismos moleculares de la regulación, aparte de que im-

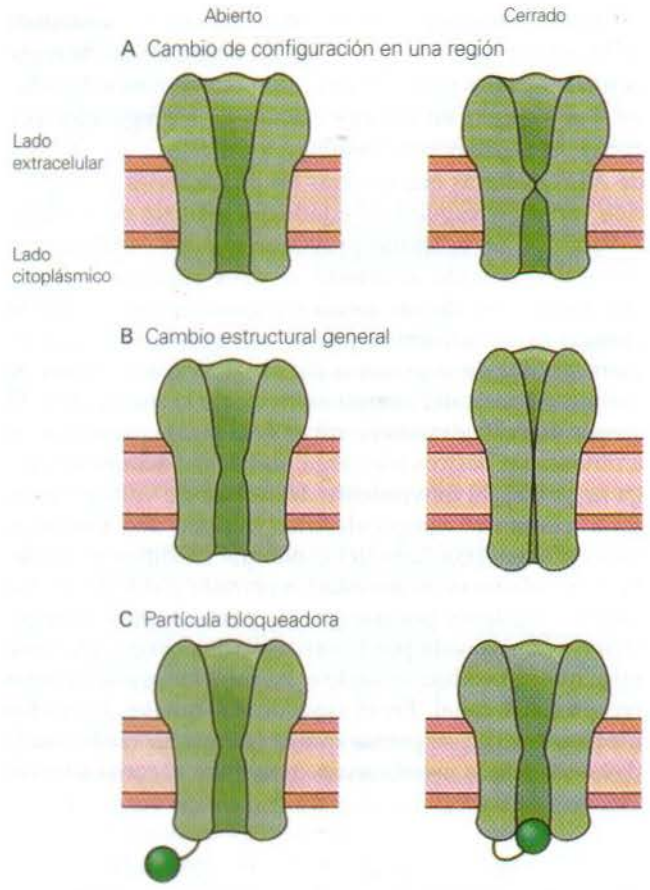


Figura 6-5. Tres modelos físicos de apertura y cierre de los canales iónicos.

A. Se produce un cambio de configuración localizado en una región del canal.

B. Se produce un cambio estructural generalizado a lo largo de la longitud del canal.

C. Una partícula bloqueadora oscila dentro y fuera de la boca del canal.

plican una variación temporal de la estructura del canal. Aunque la imagen de una puerta que se abre y se cierra es válida, probablemente sólo es cierta para ciertos canales (por ejemplo, la inactivación de los canales de Na^+ y K^+, que trataremos en el Capítulo 9). Más frecuentemente, la regulación de los canales implica variaciones extensas de la conformación del canal. Por ejemplo, los datos de la microscopia electrónica de alta resolución y el análisis de imágenes sugieren que la apertura y el cierre de los canales de las uniones intercelulares comunicantes (que trataremos en el Capítulo 10) implica un giro e inclinación concertados de las seis subunidades que constituyen el canal. Existen pruebas similares de que la regulación de los canales regulados por ACh en el músculo esquelético se logra por el giro e inclinación de las hélices α de cada una de las cinco subunidades que constituyen el poro del canal. Los reordenamientos moleculares que se producen durante la transición entre los estados

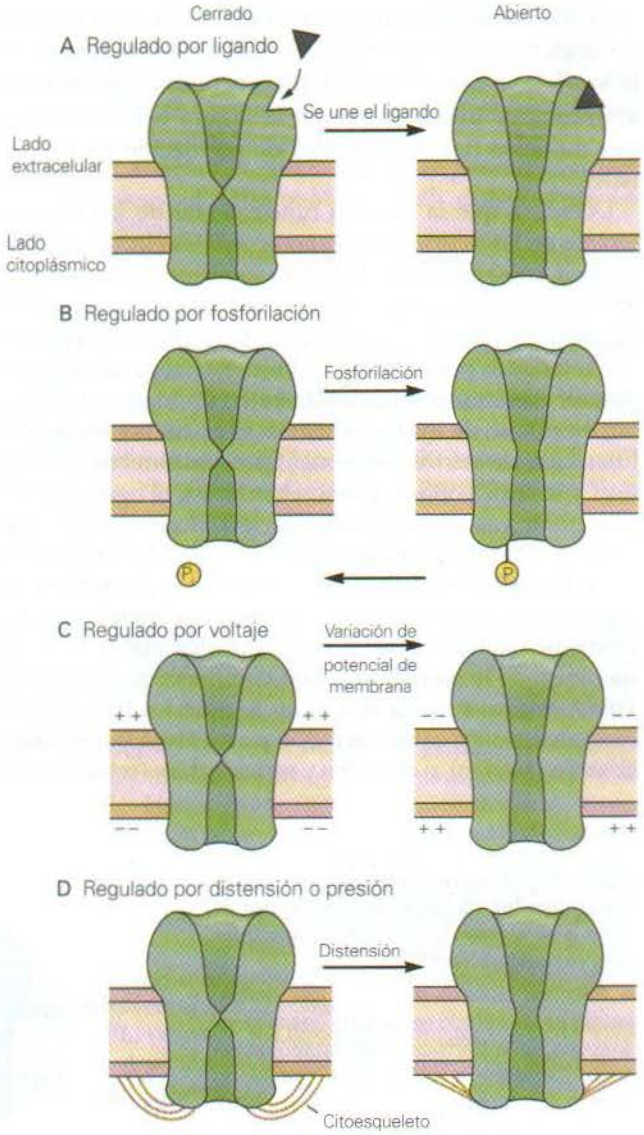


Figura 6-6. Diversos tipos de estímulos controlan la apertura y el cierre de los canales iónicos.

A. Los canales regulados por ligando se abren cuando el ligando se une a su receptor. La energía de la unión del ligando impulsa al canal al estado abierto.

B. La fosforilación y desfosforilación de proteína regula la apertura y el cierre de algunos canales. La energía de apertura de los canales procede de la transferencia de fosfato de alta energía, P_i.

C. Las variaciones del voltaje de membrana pueden abrir y cerrar algunos canales. La energía de la regulación de apertura procede de una variación de la diferencia de potencial a través de la membrana, que provoca un cambio de configuración actuando sobre un componente del canal dotado de carga neta.

D. Los canales se pueden activar por distensión o presión. La energía de regulación de la apertura y el cierre puede proceder de fuerzas mecánicas que se transmiten al canal a través del citoesqueleto.

cerrados y abiertos parecen facilitar la conducción de iones no sólo ensanchando la luz, sino desplazando a la superficie que reviste el poro acuoso componentes aminoácidos más polares. En la Figura 6-5 se ilustran tres modelos físicos generales de regulación de los canales.

Debido a que la función fundamental de los canales iónicos en las neuronas es generar señales eléctricas transitorias, han evolucionado tres mecanismos fundamentales de regulación para controlar el tiempo que un canal permanece abierto y activo (Fig. 6-6). Algunos canales son regulados por ligandos químicos. Un ligando se puede unir directamente al canal, sea en un lugar extracelular, en el caso de los transmisores, o en un lugar intracelular, caso de ciertos componentes citoplásmicos como el Ca^{2+} y los nucleótidos. Como alternativa, el ligando puede activar cascadas de señalización intracelulares, que pueden modificar un canal de forma covalente a través de la fosforilación de proteínas. Otros canales iónicos se regulan por variaciones en el potencial de membrana. Finalmente, algunos canales son regulados por la tracción mecánica de la membrana. Bajo la influencia de estos reguladores, los canales entran en uno de los tres estados funcionales siguientes: cerrados y activables (en reposo), abiertos (activos), o cerrados y no activables (refractarios).

Ciertas variaciones a largo plazo del estado metabólico de la célula pueden influir en las acciones rápidas de regulación necesarias para la transmisión momentánea de señales. Por ejemplo, en algunos canales de K^+ regulados por voltaje, la regulación es sensible a los niveles intracelulares de ATP, mientras que en otras las propiedades de regulación varían en respuesta al estado oxirreductor de la célula.

Para que un estímulo provoque que un canal cambie del estado cerrado al abierto, se debe suministrar energía. En el caso de los canales regulados por voltaje la energía es suministrada por el movimiento de una región cargada de la proteína del canal, llamada sensor de voltaje, a través del campo eléctrico de la membrana. El sensor de voltaje contiene carga neta por la presencia de aminoácidos básicos (de carga positiva) o ácidos (de carga negativa). El movimiento del sensor de voltaje cargado a través del campo eléctrico impone una variación neta en la energía libre del canal que modifica el equilibrio del mismo entre los estados cerrado y abierto. En los canales regulados por transmisor, por otra parte, la regulación es impulsada por la variación de energía libre química que se produce cuando el transmisor se une al lugar receptor del canal. En el caso de los canales activados mecánicamente, se piensa que la energía asociada con la distensión de la membrana se transfiere al canal a través

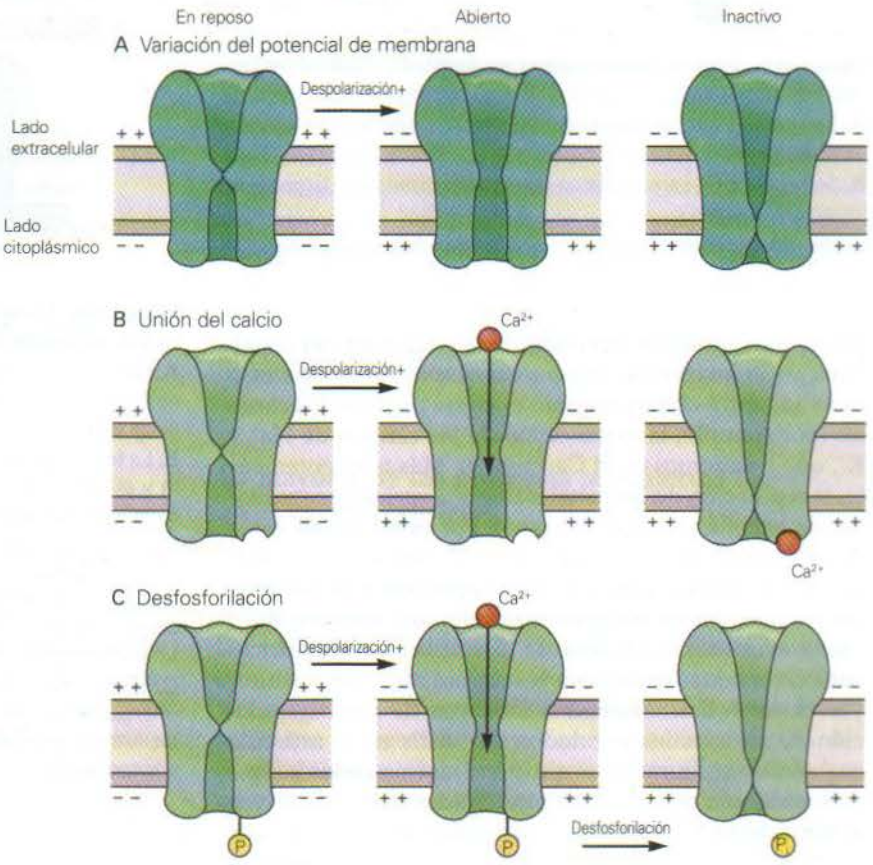


Figura 6-7. Tres mecanismos mediante los cuales los canales regulados por el voltaje se cierran y se vuelven inactivables (estado refractario).

A. Muchos canales regulados por voltaje entran en un estado refractario (inactivado) después de la transición del estado de reposo (cerrado) a un estado transitorio abierto con la despolarización de la membrana. Sólo se recuperan del estado refractario y regresan al estado de reposo después de que el potencial de membrana vuelve a su valor original.

B. Cuando se abren los canales de Ca^{2+} en respuesta a la despolarización se eleva el nivel interno de Ca^{2+}. El Ca^{2+} interno puede inactivar después el canal uniéndose a un lugar de reconocimiento específico.

C. El aumento de la concentración interna de Ca^{2+} en los canales de Ca^{2+} regulados por voltaje puede producir inactivación por desfosforilación del canal. A concentraciones patológicamente elevadas, el Ca^{2+} puede producir incluso una inactivación irreversible del canal por reclutamiento de enzimas desdobladoras de proteína activadas por los iones de Ca^{2+}.

del citoesqueleto o bien, más directamente, por variaciones de la tensión de la bicapa lipídica.

Las señales que regulan el canal también controlan la velocidad de transición entre los estados abierto y cerrado de un canal. En los canales regulados por el voltaje las velocidades dependen de forma muy pronunciada del potencial de membrana. Aunque la escala temporal puede variar entre varios microsegundos y un minuto, la transición requiere, en promedio, unos pocos milisegundos. Por tanto, una vez que se abre un canal éste permanece abierto varios milisegundos antes de cerrarse, y después de cerrarse se mantiene así varios milisegundos antes de volver a abrirse. Una vez que se inicia la transición entre el estado abierto y cerrado, es prácticamente instantánea (en menos de 10 μs, que es el límite actual de las mediciones experimentales), originando así cambios bruscos, en pasos todo o nada, de la corriente que atraviesa el canal.

Los canales regulados por transmisor y por voltaje entran en estados refractarios por procesos diferentes. Los canales regulados por ligandos pueden entrar en período refractario cuando la exposición a su ligando es prolongada. Este proceso, conocido como *desensibilización*, se trata en el Capítulo 13. No se conocen por completo los mecanismos que subyacen a la desensibilización de los canales iónicos. En algunos canales la desensibilización parece ser una propiedad intrínseca de la interacción entre el ligando y el canal, mientras que en otros se debe a la fosforilación de la molécula del canal por una proteincinasa.

Muchos de los canales regulados por el voltaje, pero no todos, pueden entrar en período refractario después de la activación. Este proceso se conoce como *inactivación*. En los canales de Na^+ y K^+ regulados por voltaje se piensa que la inactivación es el resultado de una variación de la conformación intrínseca, controlada por una subunidad o región del canal separada de la que controla la activación. (La aplicación de determinadas enzimas proteolíticas en el interior de la célula elimina la capacidad de inactivarse de los canales de Na^+ regulados por voltaje, sin afectar a la capacidad del canal de ser activado.) Por el contrario, se piensa que la inactivación de ciertos canales de Ca^{2+} regulados por voltaje requiere la penetración de Ca^{2+} en la célula. Un aumento en la concentración interna de Ca^{2+} inactiva el canal del Ca^{2+} directamente, uniéndose a un lugar de control en el interior del canal, o de forma indirecta, activando una enzima intracelular que inactiva el canal por desfosforilación de proteína (Fig. 6-7).

Los factores exógenos, como los fármacos y las toxinas, pueden afectar a los lugares de control de la regulación de un canal iónico. La mayoría de estos agentes tienden a cerrar el canal; unos pocos lo abren. Algunos compuestos se unen en el mismo lugar en el que se une el ligando regulador normal, y por lo tanto impiden que el activador ejerza su efecto habitual. Esta unión puede ser débil y reversible, como en el caso del bloqueo de canal nicotínico regulado por ACh en el músculo esquelético por el curare, un veneno de flechas sudamericano (véase Capítulo 11). O puede ser fuerte e irreversible, como el blo-

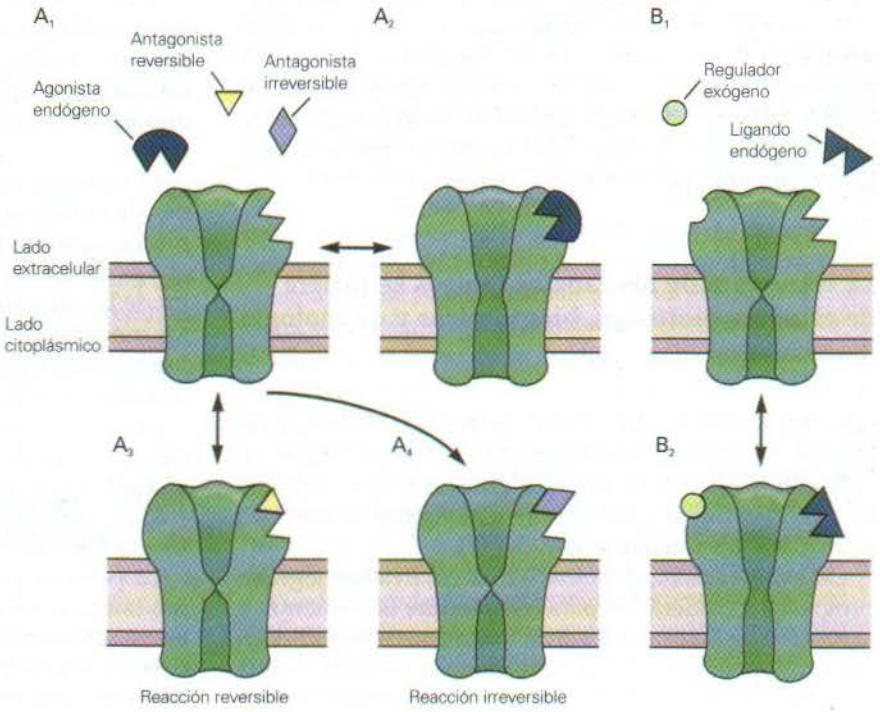


Figura 6-8. La unión de ligandos exógenos, como los fármacos, puede determinar que un canal iónico adopte preferentemente un estado abierto o cerrado por diversos mecanismos.
A. En canales normalmente abiertos por la unión de un ligando endógeno (A_1, A_2), un fármaco o toxina puede bloquear la unión del activador por medio de una reacción reversible (A_3) o irreversible (A_4).
B. Algunos reguladores exógenos pueden provocar que un canal adopte preferentemente un estado abierto uniéndose a un lugar regulador, diferente del lugar endógeno que normalmente abre el canal.

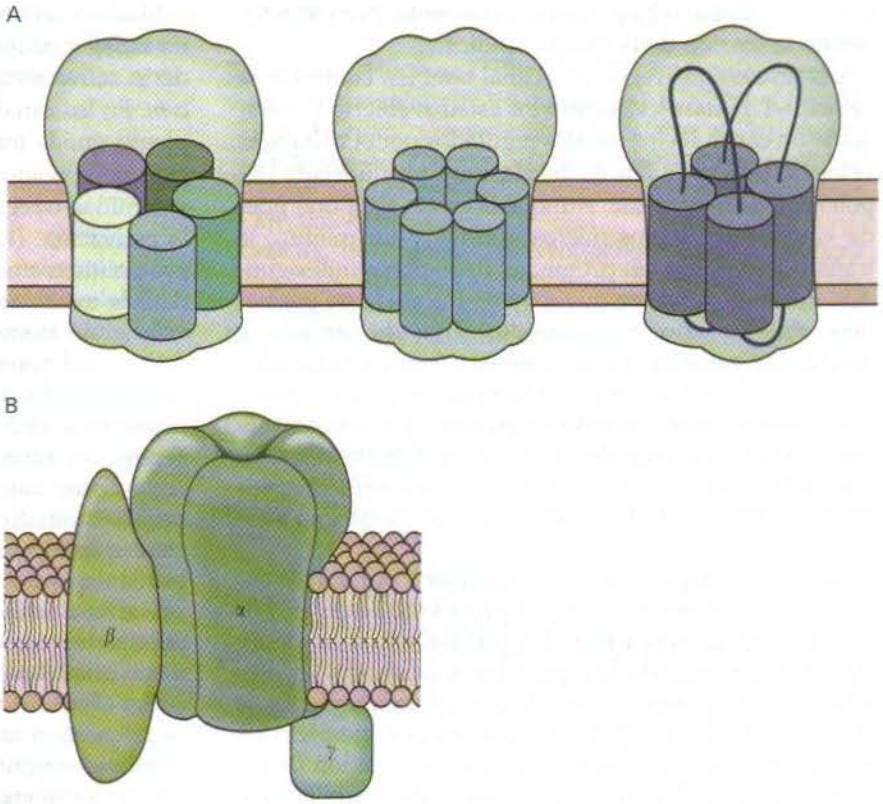


Figura 6-9. Los canales iónicos están compuestos de varias subunidades.

A. Los canales iónicos pueden estar constituidos como heterooligómeros compuestos de subunidades diferentes (**izquierda**), como homooligómeros compuestos de un solo tipo de subunidad (**centro**), o con una sola cadena polipeptídica organizada en motivos repetidos, en la que cada motivo funciona como el equivalente de una subunidad (**derecha**).

B. Además de una o más subunidades α formadoras de poro, que abarcan un núcleo central, algunos canales contienen subunidades auxiliares (β o γ), que regulan las características inherentes de apertura y cierre del núcleo central.

queo del mismo canal por α-bungarotoxina, un veneno de serpiente. Otras sustancias exógenas actúan de forma no competitiva y afectan al mecanismo normal de regulación sin interacción directa con un lugar de unión de ligandos.

Por ejemplo, la unión del fármaco Valium a un lugar regulador de los canales de Cl^- regulados por GABA prolonga la apertura de los canales en respuesta al GABA. Este tipo de efecto indirecto no sólo actúa sobre la regulación por ligandos, sino también sobre la regulación controlada por voltaje o distensión (Fig. 6-8).

La estructura de los canales iónicos se infiere de estudios biofísicos, bioquímicos y de biología molecular

¿Qué aspecto tienen los canales iónicos? ¿Cómo abarca el espesor de la membrana la proteína del canal? ¿Qué sucede con la estructura del canal cuando se abre y se cierra? ¿En qué lugar a lo largo de su longitud se unen los fármacos y los transmisores?

Las estrategias bioquímicas y moleculares han logrado progresos considerables para comprender la estructura y la función de los canales. Todos los canales iónicos tienen un componente básico glucoproteico que consiste en una gran proteína integral de membrana con grupos de carbohidrato unidos a su superficie. Un poro acuoso central a través del medio de la proteína abarca todo el espesor de la membrana. La región formadora de poro de muchos canales está constituida por dos o más subunidades, que pueden ser idénticas o diferentes (Fig. 6-9). Además, algunos canales tienen subunidades auxiliares que modifican sus propiedades funcionales. Estas subunidades pueden ser citoplásmicas o estar incrustadas en la membrana.

En la actualidad se han clonado y secuenciado los genes de la mayor parte de los canales iónicos. Se ha empleado la secuencia primaria de aminoácidos del canal, que se infiere de su secuencia de ADN, para crear modelos de la estructura de diferentes proteínas del canal. Estos modelos se basan en programas de ordenador para predecir las regiones de estructura secundaria, como la disposición de los residuos de aminoácidos en hélices α y capas β que es probable que correspondan a dominios del canal que abarcan la membrana (Fig. 6-10). Estas predicciones a su vez se basan en la información existente sobre proteínas cuya estructura real se conoce por análisis electrónico y de difracción de rayos X.

La primera proteína cuya estructura se conoció bien fue la bacteriorrodopsina, un fotopigmento de la membrana celular de *Halobacterium*. (El fotopigmento convierte la luz solar en energía electroquímica.) La bacteriorrodopsina contiene regiones de aminoácidos cargados

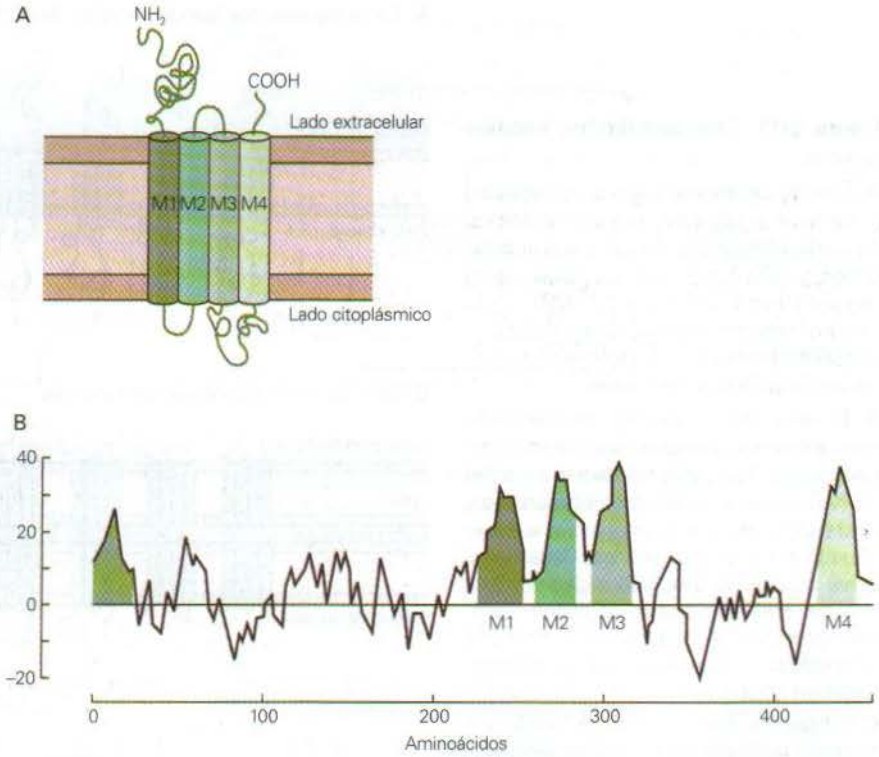


Figura 6-10. Estructura secundaria de proteínas que abarcan el espesor de la membrana.

A. Una estructura secundaria propuesta para el receptor nicotínico regulado por ACh. Cada cilindro representa una hipotética hélice α que abarca el espesor de la membrana y contiene en torno a 20 residuos de aminoácidos. Los segmentos de membrana están conectados por segmentos citoplásmicos o extracelulares (bucles) de residuos hidrófilos.

B. Las regiones que abarcan la membrana de un canal iónico pueden identificarse empleando una gráfica del carácter hidrófobo. Aquí se traza una gráfica del promedio continuo del carácter hidrófobo de toda la secuencia de aminoácidos de la subunidad α del receptor nicotínico de acetilcolina. Cada punto de la gráfica representa un índice promedio del carácter hidrófobo de una serie de 19 aminoácidos representando la posición del residuo de aminoácido medio de cada serie. Esta gráfica se basa en la secuencia inferida de aminoácidos obtenida de la secuencia de nucleótidos del receptor de ACh clonado. Cuatro de las regiones hidrófobas (M1-M4) corresponden a los segmentos que abarcan el espesor de la membrana. La primera región hidrófoba es la secuencia señal requerida durante la síntesis proteica para colocar el extremo amino-terminal hidrófilo de la proteína en la superficie externa de la célula. La secuencia señal se escinde después de la proteína madura. (Tomado de Schofield y cols. 1987.)

(hidrófilos) y otras de aminoácidos no cargados (hidrófobos). En conjunto, existen siete regiones hidrófobas. Cada una de estas regiones tiene una longitud de unos 15 a 20 aminoácidos y abarca la membrana en forma de hélices α. Estas regiones que abarcan la membrana están a su vez unidas por regiones hidrófilas, tres se extienden por el exterior de la célula y tres dentro de ella.

Se ha obtenido información adicional sobre la estructura y función de los canales comparando la secuencia primaria de aminoácidos del mismo tipo de canal de diferentes especies. Las regiones que muestran gran similitud (es decir, que se han conservado mucho a lo largo de la evolución) es probable que sean importantes para mantener la estructura y la función eficaces del canal. Por ejemplo, todos los canales regulados por voltaje poseen un dominio específico que abarca la membrana y que contiene aminoácidos de carga positiva (lisina o arginina) espaciados cada 3 posiciones a lo largo de una hélice α. Este motivo se observa en todos los canales regulados por voltaje, pero no en los regulados por transmisor, lo que sugiere que esta región cargada es importante para la regulación por voltaje (véase Capítulo 9).

Una vez que se ha propuesto una estructura de un canal, se puede poner a prueba de diferentes maneras. Por ejemplo, se pueden formar anticuerpos contra péptidos sintéticos que corresponden a diferentes regiones hidrófilas de la secuencia proteica. Después, se puede utilizar la inmunocitoquímica para determinar si el anticuerpo se une a la superficie extracelular o citoplásmica de la membrana, y así definir si una determinada región del canal es extra o intracelular.

Las consecuencias funcionales de las variaciones de la secuencia primaria de aminoácidos se pueden explorar mediante diversas técnicas. Un enfoque especialmente versátil es emplear la ingeniería genética para construir canales en los que las diferentes partes proceden de genes de diferentes especies, los denominados canales mosaico. Esta técnica aprovecha la ventaja de que los canales de las distintas especies difieren hasta cierto punto en sus propiedades. Por ejemplo, el canal receptor regulado por ACh bovino tiene una conductancia de un solo canal algo mayor que el mismo canal del pez eléctrico. Comparando las propiedades de una canal mosaico con las de los dos canales originales, podemos saber qué regiones del canal participan en cada función. Esta técnica se ha empleado para identificar un segmento transmembranoso específico del canal regulado por ACh como la región que constituye el revestimiento del poro (véase Capítulo 11).

Las funciones de los diferentes residuos de aminoácidos o series de residuos pueden estudiarse empleando mutagénesis dirigida a una secuencia, un tipo de ingeniería genética en el cual se reemplazan o eliminan resi-

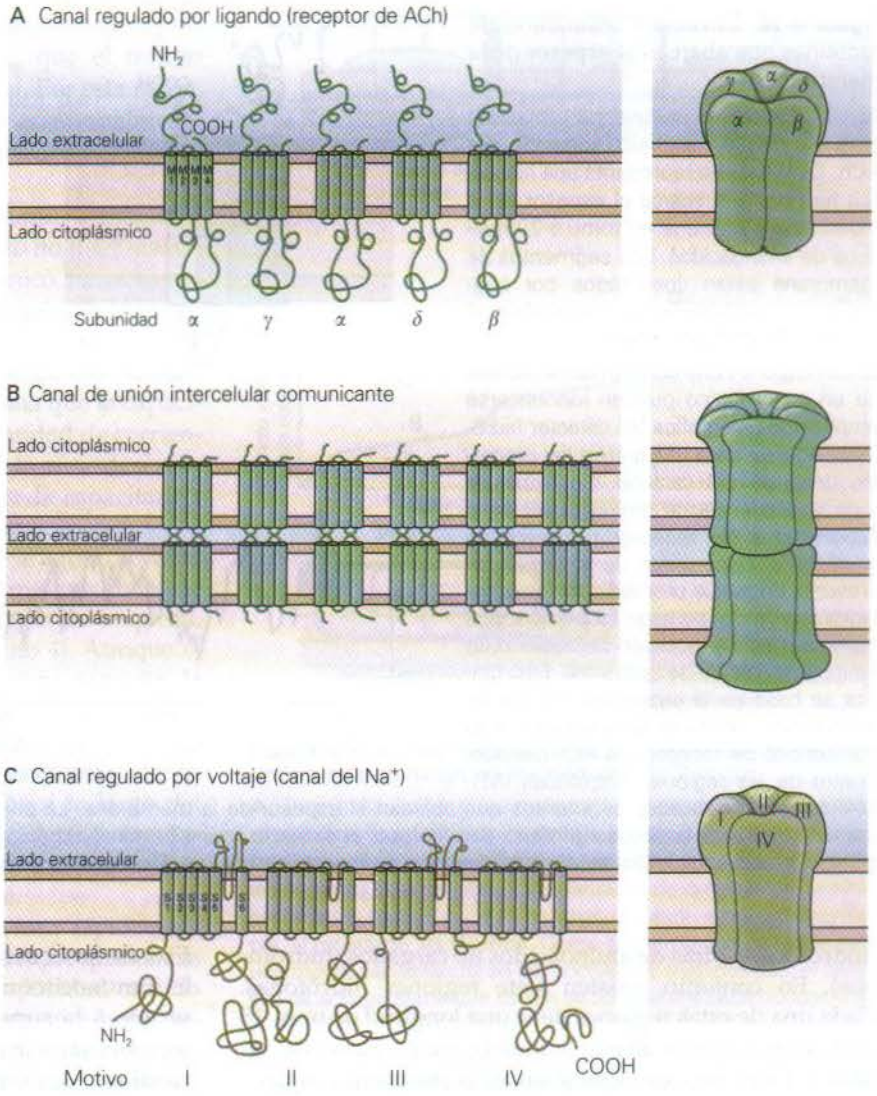


Figura 6-11. Tres familias de canales iónicos.

A. Ciertos canales regulados por ligando, entre ellos el canal del receptor nicotínico de acetilcolina (ACh) poseen cinco subunidades, y cada subunidad consta de cuatro regiones transmembrana (M1-M4). Cada cilindro representa una única hélice α transmembranosa. A la derecha se muestra un modelo tridimensional.

B. El canal de las uniones intercelulares comunicantes, que se encuentra en las sinapsis eléctricas, está formado por un par de hemicanales en las membranas pre y postsinápticas, que se unen en el espacio situado entre las dos células. Cada hemicanal consta de seis subunidades, cada una de ellas con cuatro regiones transmembranosas. A la **derecha** se muestra un modelo tridimensional con los hemicanales en aposición.

C. El canal del Na^+ regulado por voltaje está constituido por una única cadena polipeptídica (α) que contiene cuatro dominios homólogos o repeticiones (motivos I-IV), cada uno de ellos con seis regiones de hélice α que abarcan la membrana (S1 a S6) y una región P de la que se piensa que reviste el poro. La figura de la **derecha** muestra un modelo hipotético del canal.

duos concretos de aminoácidos. Finalmente, se pueden explotar las mutaciones naturales de los genes de los canales que constituyen el sustrato de las enfermedades neurológicas. Se sabe que como consecuencia de mutaciones espontáneas de genes que codifican canales iónicos en el nervio y el músculo se producen variaciones en el fenotipo funcional. Muchos de estos efectos se han localizado en cambios de un único aminoácido en las proteínas del canal.

Los canales iónicos se pueden agrupar en familias de genes

La mayoría de los canales iónicos descritos en las células nerviosas y musculares pertenecen a unas pocas familias de genes (Fig. 6-11). Los miembros de cada familia de genes tienen secuencias de aminoácidos y topologías transmembranosas similares. Se piensa que cada familia ha evolucionado de un gen ancestral común por duplicación y divergencia génicas.

Los genes que codifican canales iónicos regulados por ligando activados por acetilcolina, ácido γ-aminobutírico (GABA) y glicina pertenecen a una familia. Cada uno de estos canales está compuesto de cinco subunidades estrechamente relacionadas. Cada subunidad posee cuatro hélices α transmembrana (M1-M4). Los miembros de la familia de canales regulados por ligando pueden diferir entre sí en la selectividad por los iones, además de en su ligando y su especificidad. Los genes que codifican los canales activados por glutamato pueden formar una familia diferenciada de otros canales regulados por ligando (véase Capítulo 12).

Los genes que codifican los canales de las uniones intercelulares comunicantes pertenecen a una familia diferente. Cada canal de unión intercelular comunicante está compuesto de 12 subunidades idénticas, cada una de las

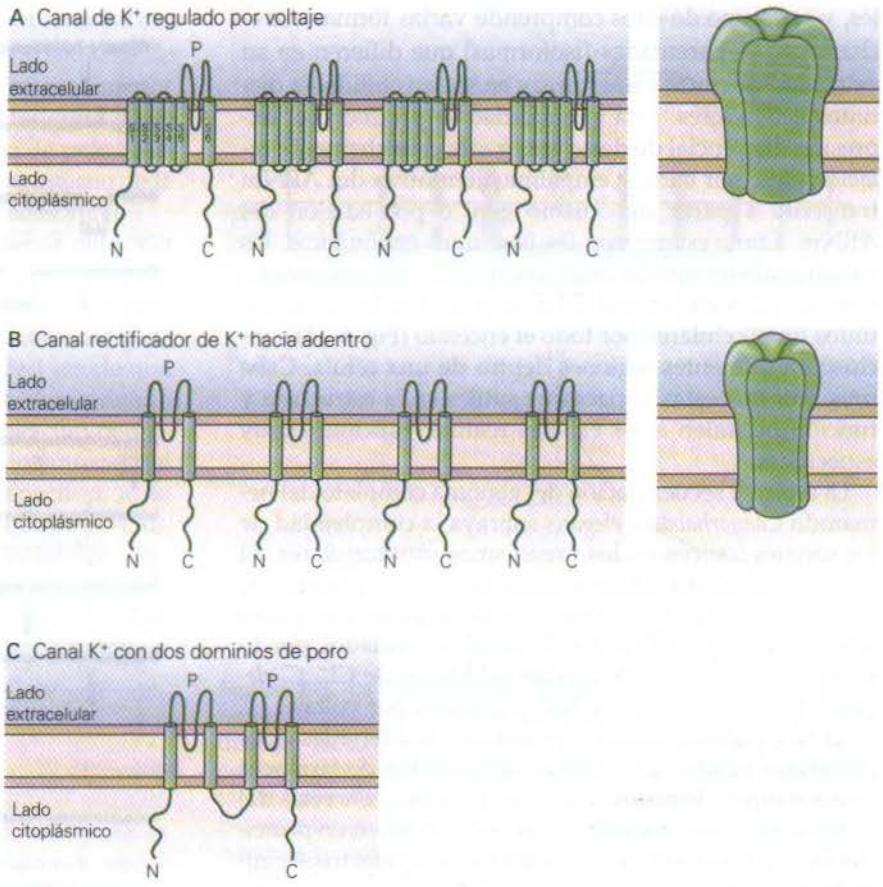


Figura 6-12. Tres familias relacionadas de canales iónicos selectivos del K^+.

A. Los canales de K^+ regulados por voltaje están compuestos de cuatro subunidades de polipéptido. Cada subunidad corresponde a un dominio repetido de un canal de Na^+ o Ca^{2+} regulado por voltaje, con seis segmentos transmembranosos y un bucle por la cara extracelular de la membrana (la llamada región P).

B. Los canales rectificadores de K^+ hacia adentro, están compuestos de cuatro subunidades de polipéptido. Cada subunidad tiene solamente dos segmentos transmembranosos, conectados por un bucle de la región P.

C. Una tercera familia de canales del K^+ posee una estructura de subunidades característica que corresponde a dos repeticiones de la estructura del canal rectificador de K^+ hacia adentro, con dos regiones P en tándem. Se ignora la composición de estos canales.

cuales posee cuatro segmentos que abarcan el espesor de la membrana. Estos canales especializados establecen un puente entre el citoplasma de dos células en sinapsis eléctricas (véase Capítulo 10).

Los genes que codifican los canales iónicos regulados por voltaje responsables de la generación del potencial de acción pertenecen a una tercera familia. Estos canales son activados por la despolarización y son selectivos para Ca^{2+}, Na^+ o K^+. Todos los canales regulados por voltaje tienen una estructura similar. Contienen cuatro repeticiones de un motivo básico compuestas de seis segmentos transmembranosos (S1-S6). Los segmentos S5 y S6 están conectados a través de la cara extracelular de la membrana por un bucle, la región P, que forma el filtro de selectividad del canal. Una única subunidad de canales de Na^+ y Ca^{2+} regulados por voltaje contiene cuatro de estas repeticiones. Los canales de potasio están compuestos de cuatro subunidades separadas, cada una de las cuales contiene una repetición.

La principal familia de genes que codifican los canales de K^+ regulados por voltaje está menos emparentada con otras dos familias de canales selectivos del K^+ con propiedades y estructura características (Fig. 6-12). Una familia consiste en los genes que codifican los canales de K^+ rectificadores hacia dentro, que se activan por la hiperpolarización. Cada subunidad de un canal tiene sólo dos segmentos transmembranosos, conectados por una región P formadora del poro. Una segunda familia de canales selectivos del K^+ está compuesta de subunidades con dos segmentos repetidos formadores de poro. Estos canales pueden contribuir también a la conductancia del K^+ de reposo.

El veloz desarrollo de la investigación en biología molecular está llevando rápidamente a la identificación de más familias de genes de canales iónicos. Entre ellas figuran los canales del Cl^-, importantes para determinar el potencial de reposo de ciertas neuronas y células musculares, y una clase de canales regulados por ligando activados por ATP, que funciona como neurotransmisor en algunas sinapsis. A medida que se secuencien los genes de más canales iónicos, es probable que se desvelen nuevas familias de canales.

Dado que la mayoría de los canales están compuestos de múltiples subunidades que se pueden combinar en diferentes permutaciones para producir canales de diferentes propiedades funcionales, el número de tipos de canales diferentes es enorme. Se sabe que en las neuronas existen más de una docena de tipos básicos de cana-

les, y cada uno de ellos comprende varias formas estrechamente emparentadas (isoformas) que difieren en su velocidad de cierre y apertura, y en su sensibilidad a distintos activadores. Esta variabilidad se produce por expresión diferencial de dos o más genes estrechamente relacionados, por corte y empalme alternativo del ARNm transcrito a partir del mismo gen, o por edición del ARNm. Como ocurre con las isoformas enzimáticas, las variantes de un tipo de canal se expresan diferencialmente en las diferentes etapas del desarrollo (Fig. 6-13), en distintos tipos celulares por todo el encéfalo (Fig. 6-14) e incluso en diferentes regiones dentro de una célula. Cabe presumir que estas variaciones sutiles en la estructura y función permiten a los canales realizar funciones muy específicas.

La reciente secuenciación del genoma completo del nematodo *Caenorhabditis elegans* subraya la complejidad de los canales iónicos en los organismos multicelulares. El genoma completo contiene cinco genes para canales de Ca^{2+} regulados por el voltaje, más de 60 genes de canales selectivos del K^+, 90 genes de canales regulados por ligandos, y seis genes de canales selectivos de Cl^-. *C. elegans* carece de canales de Na^+ regulados por voltaje.

La rica variedad de canales iónicos en diferentes tipos de células puede hacer posible la obtención de fármacos que activen o bloqueen canales en regiones concretas del sistema nervioso. Esos fármacos podrían tener, en principio, el máximo de eficacia con los mínimos efectos secundarios.

La estructura de un canal iónico selectivo del potasio se ha resuelto por cristalografía de rayos X

Rod MacKinnon y colaboradores han obtenido recientemente el primer análisis cristalográfico de rayos X de alta resolución de la estructura molecular de un canal iónico selectivo. Para superar las dificultades inherentes a la obtención de cristales de proteínas integrales de membrana, emplearon un canal del K^+ bacteriano miembro del tipo de canales rectificadores de K^+ hacia el interior también presentes en organismos superiores, como los mamíferos. Estos canales tienen la ventaja de su tamaño relativamente pequeño y su topología transmembranosa relativamente simple (Fig. 6-12). La estructura del canal se simplificó aún más empleando ingeniería molecular para truncar regiones citoplásmicas que no son esenciales para el poro selectivo para el ion.

La estructura cristalina determinada de la proteína resultante brinda oportunidades para conocer los mecanismos por los cuales el canal facilita selectivamente el movimiento de iones de K^+ a través de la bicapa lipídica hidrófoba. El canal está constituido por cuatro subunidades idénticas dispuestas simétricamente en torno a un poro central (Fig. 6-15). Cada subunidad aporta dos hélices α que abarcan el espesor de la membrana y están conectadas por un bucle, la región P, que forma el filtro de selectividad del canal. Las dos hélices α están inclinadas alejándose del eje central del poro en el lado extracelular del canal. La estructura resultante tiene el aspecto de un *teepee* invertido.

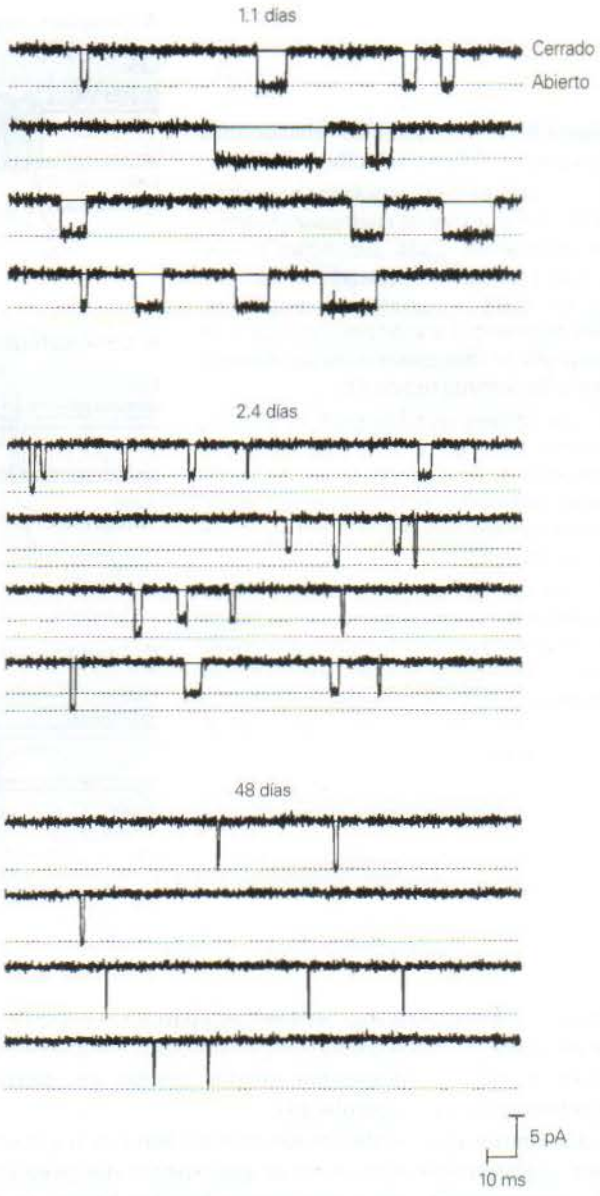


Figura 6-13. Las propiedades funcionales de los canales iónicos pueden variar a lo largo del desarrollo. Estos ejemplos de la conductancia en canales activados por acetilcolina de músculo esquelético de rana se registraron en tres etapas del desarrollo: temprana (1.1 días), intermedia (2.4 días) y tardía (48 días). En el músculo inmaduro los canales aislados tienen una baja conductancia y un tiempo de apertura relativamente prolongado. En el músculo maduro la conductancia del canal es mayor, y el tiempo medio de apertura más corto. En las etapas intermedias del desarrollo la población de variantes de canales está mezclada y son evidentes tanto canales de apertura larga como corta, y clases de conductancia grande y pequeña. (Tomada de Owens y Kullberg, 1989.)

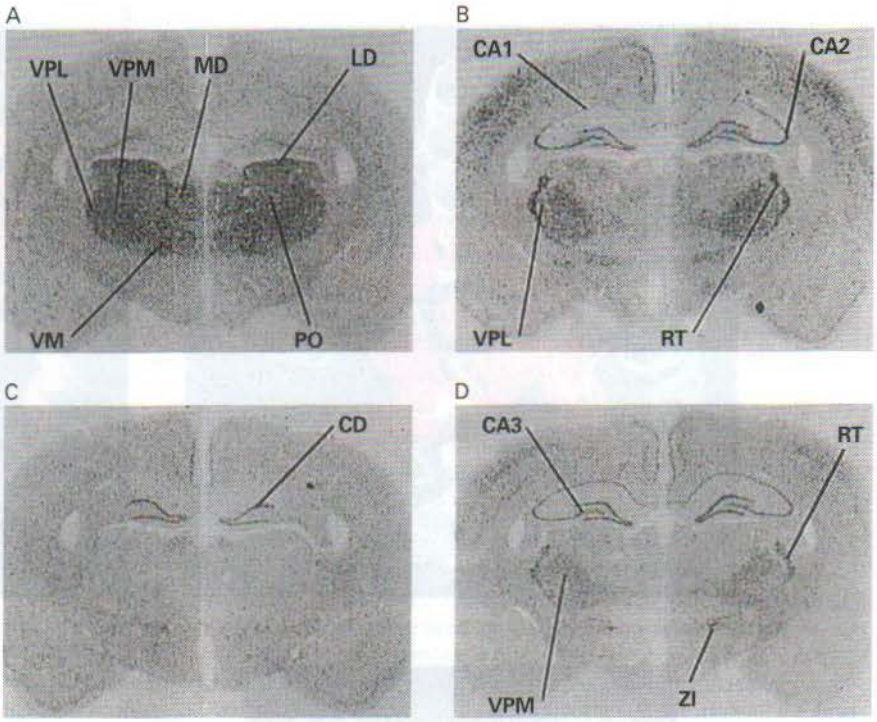


Figura 6-14. **Las variantes del canal del potasio regulado por voltaje se expresan en diferentes regiones del cerebro de la rata.** Cuando se transcribe uno de los genes (*KShIII*) que codifica los canales de K^+ regulados por voltaje en las ratas, la molécula de preARNm se corta y empalma de forma alternativa en cuatro versiones. Las cuatro transcripciones varían ampliamente en su distribución por el sistema nervioso (**A-D**), y así contribuyen a la especialización regional de la función neuronal. Cada foto muestra el patrón de expresión de una transcripción. Las zonas oscuras de estas autorradiografías representan densidades elevadas de la correspondiente transcripción del ARNm. Se cortó el cerebro a nivel del tálamo posterior. Núcleos talámicos: **VPL**, ventroposterolateral; **VPM**, ventroposteromedial; **PO**, posterior; **RT**, reticular. Regiones del hipocampo, **CA1, CA2, CA3, CD,** circunvolución dentada, **ZI**, zona incerta.

Las cuatro hélices α internas de cada una de las subunidades revisten la región del poro en el lado citoplásmico. En el extremo extracelular del canal las dos hélices de cada subunidad están conectadas por una región que consiste en tres elementos: 1) una cadena de aminoácidos que rodea la boca del canal (la región de la torreta); 2) una hélice α abreviada (la hélice del poro) de unos 10 aminoácidos de longitud que se proyecta al interior de la membrana, en torno a la pared del poro entre las hélices internas que abarcan la membrana; 3) una cadena de 10 aminoácidos que forma un bucle que reviste el filtro de selectividad (Fig. 6-15A, B).

La forma y la estructura del poro determinan sus propiedades de conducción iónica. Tanto las bocas interna como externa del poro están revestidas de aminoácidos ácidos, cuya carga negativa ayuda a atraer selectivamente cationes del grueso de la solución. De dentro afuera, el poro consiste en un túnel de anchura media, de 18 angstrom de longitud, que lleva a una cámara interna esférica más ancha (10 angstrom de diámetro), ambos revestidos predominantemente de cadenas laterales de aminoácidos hidrófobos. Se asegura un elevado rendimiento por el hecho de que los 28 angstrom internos del canal carecen de grupos polares que pudieran retrasar el paso por reacciones de unión y liberación con la pared del canal. Estas regiones relativamente anchas van seguidas de un filtro de selectividad muy estrecho, que limita la velocidad de paso de los iones y sólo mide 12 angstrom de longitud.

Cuando un ion pasa de la solución masiva a un medio no polar, como la bicapa lipídica, la región más desfavorable desde el punto de vista energético es el centro de la bicapa. Este elevado coste energético se minimiza por dos detalles de la estructura del canal: la cámara interna ensanchada y llena de agua ofrece un medio muy polar, lo que se facilita porque las hélices del poro brindan un dipolo cuyo extremo carboxilo electronegativo apunta hacia esta cámara interna (Fig. 6-15C, D).

El filtro de selectividad está revestido de tres átomos carbonilo de la cadena principal del esqueleto proteico de cada una de las cuatro subunidades. La polarización negativa de estos 12 grupos carbonilo ofrece un ambiente muy polar a los iones de K^+ a medida que atraviesan el canal. Los grupos colaterales de los aminoácidos del filtro de selectividad, que se alejan del eje central del canal, ayudan a estabilizar el filtro en una anchura crítica, de forma que tiene interacciones electrostáticas óptimas con los iones de K^+ a su paso por el canal, pero resulta demasiado ancho para que los iones de Na^+ más pequeños interaccionen eficazmente con los cuatro oxígenos de carbonilo en ningún punto a lo largo de la longitud del filtro (Fig. 6-15C).

El análisis de rayos X muestra también que el canal está ocupado por tres iones de K^+. Un ion K^+ se encuentra en la cámara interna ancha. Hasta dos iones de K^+ pueden ocupar el filtro de selectividad en un momento dado (Fig. 6-15D). Si sólo estuviera un ion en el canal éste estaría fuertemente ligado y el rendimiento del paso de iones resultaría afectado. Pero la repulsión electrostática mutua que se produce cuando dos iones K^+ ocupan los dos sitios vecinos asegura que sólo se pueden entretener brevemente, garantizando así una elevada conductancia global al K^+.

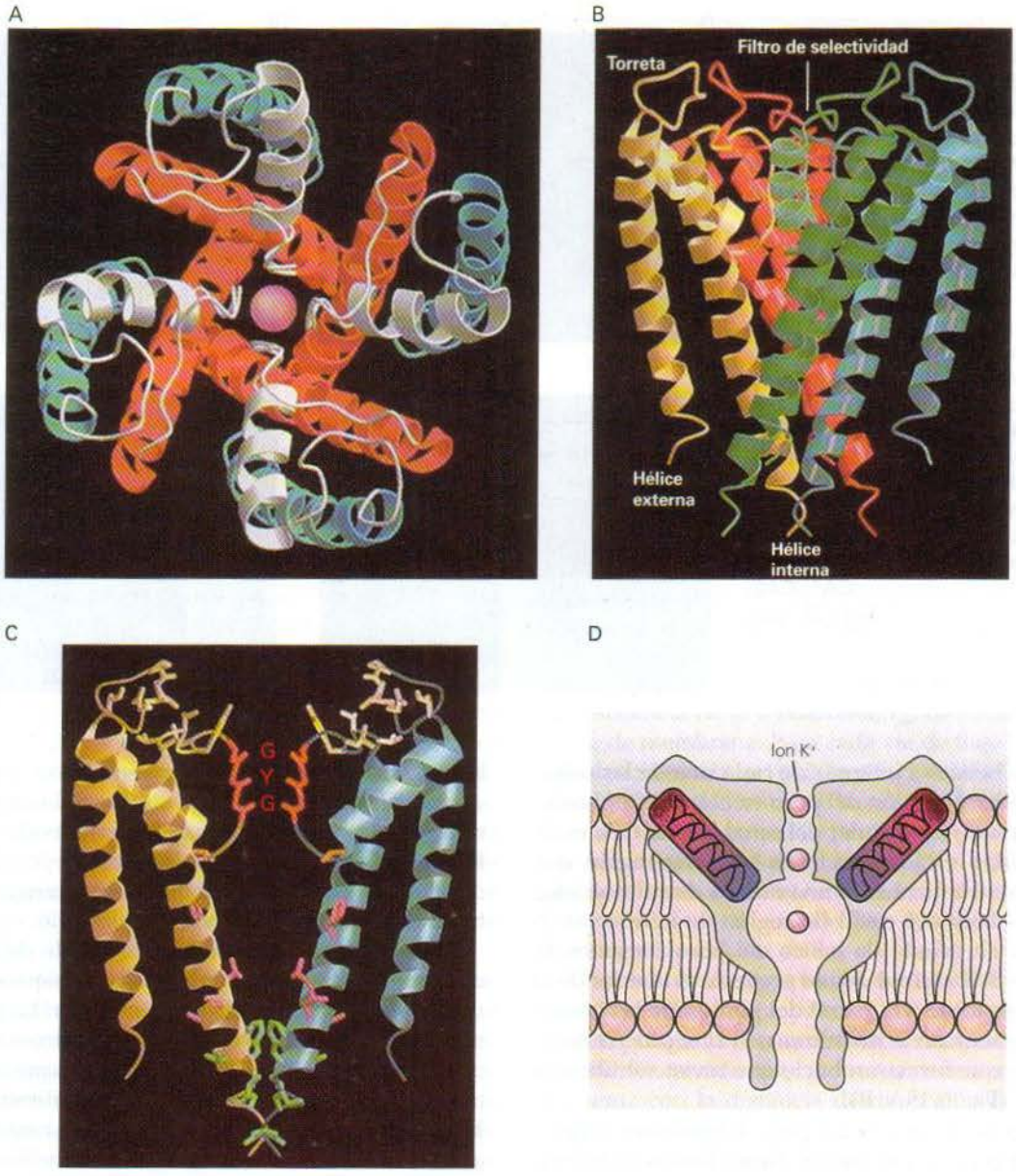


Figura 6-15. Estructura por cristalografía de rayos X de un miembro bacteriano de la familia del canal rectificador de K^+ hacia adentro. (Tomado de Doyle y cols., 1998.)

A. Visión del canal desde el exterior de la membrana. Cada una de las cuatro subunidades aporta dos hélices largas que abarcan el espesor de la membrana (en **azul** y **rojo**). La región P se muestra en **blanco**. Consta de una hélice α corta (hélice del poro) y un bucle que forma el filtro de selectividad del canal. Se muestra un ion de K^+ en el centro del poro.

B. Visión del canal en corte transversal en el plano de la membrana. Se muestran las cuatro subunidades, cada una en un color diferente. Las hélices que abarcan el espesor de la membrana están dispuestas como un *teepee* invertido.

C. Otra visión en la misma orientación que en B, que sólo muestra dos de las cuatro subunidades. El filtro de selectividad (región **roja**) está formado por tres átomos de oxígeno de carbonilo de la cadena principal de tres residuos de aminoácidos, glicina (G), Tirosina (Y) y glicina (G). Otros residuos importantes para la unión de toxinas y fármacos que bloquean el canal están marcados en **blanco**.

D. Visión lateral del canal que ilustra tres lugares de K^+ en el interior del canal. Las hélices del poro aportan un dipolo negativo que ayuda a estabilizar el ion K^+ en la cámara interna llena de agua. Los dos iones externos de K^+ están laxamente unidos al filtro de selectividad formado por la región P.

Vemos por tanto que los canales han desarrollado múltiples estrategias para lograr a la vez una gran selectividad y un alto rendimiento de paso. Basándose en la homología del poro del canal bacteriano del K^+ con los poros de los canales de organismos superiores, observamos también que esta estrategia se conserva desde los procariotas a los seres humanos.

Resumen

Los canales iónicos regulan el flujo de iones a través de la membrana en todas las células. En las neuronas y en las células musculares son importantes para controlar las variaciones rápidas del potencial de membrana asociadas al potencial de acción y a los potenciales postsinápticos de las células efectoras. Además, el flujo de iones de Ca^{2+} hacia el interior controlado por estos canales altera muchos procesos metabólicos en las células, lo que lleva a la activación de diversas enzimas y otras proteínas, así como a la liberación de neurotransmisores (véase Capítulo 15).

Los canales difieren entre sí en su selectividad para los iones y en los factores que controlan su apertura y cierre, o regulación. La selectividad para los iones se logra merced a una interacción fisicoquímica entre el ion y diversos residuos de aminoácidos que revisten las paredes del poro del canal. La regulación de apertura y cierre implica un cambio en la configuración del canal en respuesta a un estímulo externo, como el voltaje, un ligando o el estiramiento o la presión.

Nuestro conocimiento respecto a la función de los canales ha crecido notablemente gracias a tres progresos metodológicos. Primero, la técnica del registro de zona ha permitido registrar el flujo de corriente a través de un solo canal abierto. Segundo, la clonación y secuenciación de genes ha determinado la secuencia primaria de aminoácidos de muchos genes que codifican canales iónicos. A partir de estos resultados es posible agrupar muchos de los canales descritos hasta la fecha en tres familias principales de genes: canales regulados por el voltaje y sus subfamilias relacionadas, una gran familia de canales regulados por ligandos, y los canales de las uniones intercelulares comunicantes. Finalmente, la cristalografía de rayos X ha permitido una visión tridimensional detallada de un tipo sencillo de canal selectivo para el K^+.

La actividad de los canales se puede modificar por reacciones celulares metabólicas, como la fosforilación de proteínas; por diversos iones que actúan como bloqueadores; y por toxinas, venenos y fármacos. Los canales son también un objetivo importante en muchas enfermedades. Ciertos trastornos neurológicos autoinmunitarios, como la miastenia grave, son el resultado de la acción de anticuerpos específicos que interfieren en la función de los canales (véase Capítulo 16). Otras enfermedades, como la parálisis periódica hiperpotasémica, implican defectos de los canales iónicos resultantes de mutaciones genéticas. El conocimiento detallado del sustrato genético de la estructura y función de los canales puede hacer posible en el futuro diseñar nuevos tratamientos farmacológicos para trastornos neurológicos y psiquiátricos específicos.

Steven A. Siegelbaum
John Koester

Lecturas seleccionadas

Andersen OS, Koeppe RE II. 1992. Molecular determinants of channel function. Physiol Rev 72:S89-S158.

Catterall WA. 1993. Structure and function of voltage-gated ion channels. Trends Neurosci 16:500-506.

Eisenberg RS. 1990. Channels as enzymes. J Membr Biol 115:1-12.

Hille B. 1992. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Miller C. 1987. How ion channel proteins work. In: LK Kaczmarek, IB Levitan (eds). *Neuromodulation: The Biological Control of Neuronal Excitability*, pp. 39-63. New York: Oxford Univ. Press.

Referencias

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Anderson CR, Stevens CF. 1973. Voltage clamp analysis of acetylcholine produced end-plate current fluctuations at frog neuromuscular junction. J Physiol (Lond) 235: 655-691.

Armstrong CM. 1981. Sodium channels and gating currents. Physiol Rev 61:644-683.

Armstrong DL. 1989. Calcium channel regulation by calcineurin, a Ca^{2+} -activated phosphatase in mammalian brain. Trends Neurosci 12:117-122.

Bargmann, CI. 1998. Neurobiology of the *Caenorhabditis elegans* genome. Science 282:2028-2033.

Bayliss WM. 1918. *Principles of General Physiology*, 2nd ed., rev. New York: Longmans, Greene.

Brücke E. 1843. Beiträge zur Lehre von der Diffusion tropfbarflüssiger Korper durch poröse Scheidenwande. Ann Phys Chem 58:77-94.

Doyle DA, Cabral JM, Pfuetzner RA, Kuo A, Gulbis JM, Cohen SL, Chait BT, MacKinnon R. 1998. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. Science 280:69-77.

Eisenman G. 1962. Cation selective glass electrodes and their mode of operation. Biophys J 2(Suppl 2):259-323.

Frech GC, VanDongen AM, Schuster G, Brown AM, Joho RH. 1989. A novel potassium channel with delayed rectifier properties isolated from rat brain by expression cloning. Nature 340:642-645.

Guharay F, Sachs F. 1984. Stretch-activated single ion channel currents in tissue-cultured embryonic chick skeletal muscle. J Physiol (Lond) 352:685-701.

Hamill OP, Marty A, Neher E, Sakmann B, Sigworth FJ. 1981. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. Pflügers Arch 391:85-100.

Henderson R, Unwin PNT. 1975. Three-dimensional model of purple membrane obtained by electron microscopy. Nature 257:28-32.

Hladky SB, Haydon DA. 1970. Discreteness of conductance change in bimolecular lipid membranes in the presence of certain antibiotics. Nature 225:451-453.

Horn R, Patlak J. 1980. Single channel currents from excised patches of muscle membrane. Proc Natl Acad Sci U S A 77:6930-6934.

Huang K-S, Radhakrishnan R, Bayley H, Khorana HG. 1982. Orientation of retinal in bacteriorhodopsin as studied by cross-linking using a photosensitive analog of retinal. J Biol Chem 257:13616-13623.

Imoto K, Methfessel C, Sakmann B, Mishina M, Mori Y, Konno T, Fukuda K, Kurasaki M, Bujo H, Fujita Y, Numa S. 1986. Location of a δ-subunit region determining ion transport through the acetylcholine receptor channel. Nature 324:670-674.

Katz B, Miledi R. 1970. Membrane noise produced by acetylcholine. Nature 226:962-963.

Katz B, Thesleff S. 1957. A study of the 'desensitization' produced by acetylcholine at the motor end-plate. J Physiol (Lond) 138:63-80.

Kyte J, Doolittle RF. 1982. A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. J Mol Biol 157:105-132.

MacKinnon R. 1995. Pore loops: an emerging theme in ion channel structure. Neuron 14:889-892.

Miller C (ed). 1986. *Ion Channel Reconstitution*. New York: Plenum.

Mueller P, Rudin DO, Tien HT, Wescott WC. 1962. Reconstitution of cell membrane structure *in vitro* and its transformation into an excitable system. Nature 194:979-980.

Mullins LJ. 1961. The macromolecular properties of excitable membrane. Ann NY Acad Sci 94:390-404.

Neher E, Sakmann B. 1976. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260:799-802.

Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Kikyotani S, Furutani Y, Hirose T, Takashima H, Inayama S, Miyata T, Numa S. 1983. Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunits. Nature 302:528-532.

Owens JL, Kullberg R. 1989. *In vivo* development of nicotinic acetylcholine receptor channels in *Xenopus* myotomal muscle. J Neurosci 9: 1018-1028.

Sawyer DB, Koeppe RE II, Andersen OS. 1989. Induction of conductance heterogeneity in gramicidin channels. Biochemistry 28:6571-6583.

Schofield PR, Darlison MG, Fujita N, Burt DR, Stephenson FA, Rodriguez H, Rhee LM, Ramachandran J, Reale V, Glencorse TA, Seeburg PH, Barnard EA. 1987. Sequence and functional expression of the $GABA_A$ receptor shows a ligand-gated receptor super-family. Nature 328:221-227.

Tempel BL, Papazian DM, Schwarz TL, Jan YN, Jan LY. 1987. Sequence of a probable potassium channel component encoded at *Shaker* locus of *Drosophila*. Science 237:770-775.

Urry DW. 1971. The gramicidin A transmembrane channel: a proposed $II_{(L,D)}$ helix. Proc Natl Acad Sci U S A 68:672-676.

Weiser M, Vega-Sáenz de Miera E, Kentros C, Moreno H, Franzen L, Hillman D, Baker H, Rudy B. 1994. Differential expression of Shaw-related K^+ channels in the rat central nervous system. J Neurosci 14:949-972.

7

Potencial de membrana

El potencial de membrana en reposo es el resultado de la separación de cargas a través de la membrana celular

El potencial de membrana en reposo viene determinado por los canales iónicos de reposo

- Los canales de reposo de las células gliales sólo son permeables al potasio
- Los canales de reposo de las células nerviosas son permeables a varias clases de iones
- El flujo pasivo de sodio y potasio se equilibra gracias al bombeo activo de los iones
- Los iones de cloruro pueden estar distribuidos de forma pasiva

El equilibrio de los flujos iónicos que da lugar al potencial de membrana en reposo queda abolido durante el potencial de acción

La contribución de los diferentes iones al potencial de membrana en reposo puede ser cuantificada mediante la ecuación de Goldman

Las propiedades funcionales de la neurona pueden ser representadas en un circuito eléctrico equivalente

- Cada canal iónico actúa como un conductor y una batería en paralelo
- El modelo de circuito equivalente de la membrana está formado por baterías, conductores, un condensador y un generador de corriente

Resumen

LA INFORMACIÓN ES TRANSPORTADA de una a otra neurona y dentro de cada neurona mediante señales eléctricas y químicas. Las señales eléctricas transitorias son particularmente importantes para el transporte de información sensible de una forma rápida y a largas distancias. Estas señales eléctricas —potenciales del receptor, potenciales sinápticos y potenciales de acción— se producen, todas ellas, por cambios temporales del flujo de corriente de entrada y salida de la célula que arrastran el potencial eléctrico a través de la membrana celular y lo alejan de su valor en reposo.

Este flujo de corriente está controlado por los canales iónicos de la membrana celular. Se pueden distinguir dos tipos de canales iónicos —de reposo y regulados— por sus diferentes funciones en la señalización neuronal. Los canales de reposo están normalmente abiertos y no se ven influidos de forma significativa por factores extrínsecos, como el potencial al otro lado de la membrana. Son sobre todo importantes para mantener el potencial de membrana en reposo, es decir, el potencial eléctrico a través de la membrana en ausencia de señalización. La mayoría de los canales regulados, por el contrario, están cerrados cuando la membrana está en reposo. Su probabilidad de apertura está regulada por los tres factores que hemos estudiado en el último capítulo: cambios del potencial de membrana, enlace de ligandos o tensión de la membrana.

En este y en los siguientes capítulos nos ocuparemos de la manera en que se generan las señales eléctricas transitorias en la neurona. Empezaremos analizando de qué forma los canales iónicos de reposo establecen y mantienen el potencial de reposo. También describiremos brevemente el mecanismo por el cual puede perturbarse el potencial de reposo y originar señales eléctricas transitorias como el potencial de acción. En el Capítulo 8 estudiaremos la forma en que las propiedades pasivas de las neuronas —sus características de resistencia y capacidad— contribuyen a la señalización local dentro de la neurona. En el Capítulo 9 examinaremos la forma en que los canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje generan el potencial de acción, que es la señal eléctrica transportada a lo largo del axón. Los potenciales sinápticos y de receptor se estudiarán en los Capítulos 10 a 13, en el contexto de la transmisión sináptica de señales entre neuronas.

El potencial de membrana en reposo es el resultado de la separación de cargas a través de la membrana celular

Cada neurona tiene una separación de cargas a través de su membrana celular, que consiste en una fina nube de iones positivos y negativos diseminados por la superficie interna y externa de la misma (Fig. 7-1). En reposo, la célula nerviosa tiene un exceso de cargas positivas en la parte externa de la membrana y un exceso de cargas negativas en la parte interna. Esta separación de carga se mantiene porque la doble capa lipídica de la membrana bloquea la difusión de los iones, como se ha explicado en el Capítulo 6. La separación de carga da lugar a una diferencia del potencial eléctrico, o voltaje, a través de la membrana, denominado *potencial de membrana*. El potencial de membrana (V_m) se define como

$$V_m = V_i - V_e,$$

en el que V_i es el potencial en la parte interna de la célula y V_e el potencial en la externa.

El potencial de membrana de una célula en reposo recibe el nombre de *potencial de membrana en reposo*. Dado que, por convención, el potencial fuera de la célula se define como cero, el potencial de reposo (V_r) es igual a V_i. En las neuronas oscila normalmente entre –60 mV y –70 mV. Todos los envíos de señales eléctricas implican breves cambios a partir del potencial de membrana en reposo, debido a alteraciones en el flujo de corriente eléctrica a través de la membrana celular como consecuencia de la apertura y el cierre de los canales iónicos.

La corriente eléctrica que fluye hacia dentro y hacia fuera de la célula es transportada por iones, ya sean cargados positivamente (cationes) o negativamente (aniones). La dirección del flujo de corriente se define convencionalmente como la del movimiento *neto* de *carga positiva*. Por lo tanto, en una solución iónica los cationes se mueven en la dirección de la corriente eléctrica, y los aniones en la dirección opuesta. Cada vez que hay un flujo neto de cationes o de aniones hacia dentro o fuera de la célula, se altera la separación de carga a través de la membrana en reposo, con lo que se altera la polarización de ésta. Una reducción de la separación de carga, que da lugar a un potencial de membrana menos negativo, recibe el nombre de *despolarización*. Un aumento de la separación de carga, que induce un potencial de membrana más negativo, recibe el nombre de *hiperpolarización*. Los cambios del potencial de membrana que no provocan la apertura de los canales iónicos regulados reciben el nombre de *potenciales electrotónicos* y se piensa que son respuestas pasivas de la membrana. Las respuestas hiperpolarizantes son casi siempre pasivas, al igual que las pequeñas despolarizaciones. Sin embargo, cuando la despolarización se aproxima a un nivel crítico, denominado *umbral*, la célula responde activamente con la apertura de los canales de iones sensibles al voltaje, que en el umbral produce un *potencial de acción* de todo o nada (Recuadro 7-1).

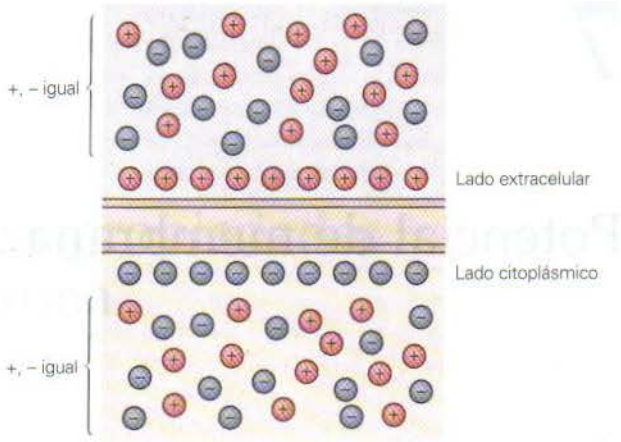


Figura 7-1. El potencial de membrana es el resultado de la separación de cargas positivas y negativas a través de la membrana celular. El exceso de cargas positivas (**círculos rojos**) fuera de la membrana y de cargas negativas (**círculos azules**) dentro de la misma en una célula nerviosa en reposo no representa más que una pequeña fracción del número total de iones que hay dentro y fuera de la célula.

Empezaremos el examen del potencial de membrana analizando la forma en que el flujo pasivo de clases individuales de iones a través de los canales de reposo genera el potencial de reposo. Luego, podremos entender cómo la apertura selectiva de los diferentes tipos de canales iónicos genera el potencial de acción, así como los potenciales de receptor y sinápticos.

El potencial de membrana en reposo viene determinado por los canales iónicos de reposo

No hay ninguna clase de ion que esté distribuida de forma igual a ambos lados de la membrana de una célula nerviosa. De los cuatro iones que se encuentran en mayor cantidad a ambos lados de la membrana, el Na^+ y el Cl^- son los más concentrados fuera de la célula, y el K^+ y los aniones orgánicos (A^-) los más concentrados dentro de ella. Los iones orgánicos son sobre todo aminoácidos y proteínas. En el Cuadro 7-1 se muestra la distribución de estos iones dentro y fuera de una prolongación de una célula nerviosa que ha sido particularmente bien estudiada, el axón gigante del calamar, cuya sangre tiene una concentración salina similar a la del agua de mar. Aunque los valores absolutos de la concentración iónica en las células nerviosas de los vertebrados son dos o tres veces inferiores a los de este axón gigante, los *gradientes* de concentración (la proporción entre la concentración iónica externa y la interna) son aproximadamente los mismos.

La desigual distribución de los iones plantea varias cuestiones importantes. ¿De qué manera contribuyen los

Recuadro 7-1. Registro del potencial de membrana

A finales de los años cuarenta se pusieron a punto técnicas fiables para el registro del potencial eléctrico a través de las membranas celulares. Estas técnicas permiten un registro exacto tanto de los potenciales de reposo como de acción, y utilizan para ello micropipetas de vidrio llenas de una solución salina concentrada que sirven de electrodos. Estos microelectrodos se colocan a cada lado de la membrana celular. Unos alambres insertados en el extremo posterior de las pipetas están conectados mediante un amplificador a un osciloscopio, que muestra la amplitud del potencial de membrana en voltios. Como el diámetro del extremo de un microelectrodo es muy pequeño (<1 μM), es posible insertarlo en la célula con un daño relativamente pequeño para la membrana.

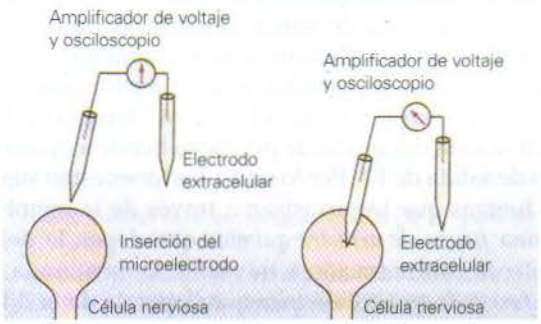


Figura 7-2A. Dispositivo de registro.

Cuando ambos electrodos están fuera de la célula no se registra ninguna diferencia de potencial eléctrico, pero en cuanto se inserta uno de ellos en la célula, el osciloscopio muestra un voltaje constante, que corresponde al potencial de membrana en reposo. En la mayoría de las células nerviosas en reposo el potencial de membrana es de unos –65 mV.

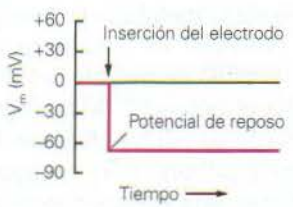


Figura 7-2B. Pantalla del osciloscopio.

El potencial de membrana puede ser modificado experimentalmente mediante un generador de corriente conectado a un segundo par de electrodos, uno dentro y otro fuera de la célula. Cuando se hace que el electrodo intracelular se vuelva positivo con respecto al extracelular, una pulsación de corriente positiva del generador hará que la corriente pase a la neurona a través del electrodo intracelular. Esta corriente retorna al electrodo extracelular fluyendo hacia fuera a través de la membrana. Como resultado de ello, la parte interior de la membrana se vuelve más positiva, mientras que la parte exterior se vuelve más negativa. Esta *disminución* progresiva de la separación normal de carga recibe el nombre de *despolarización*.

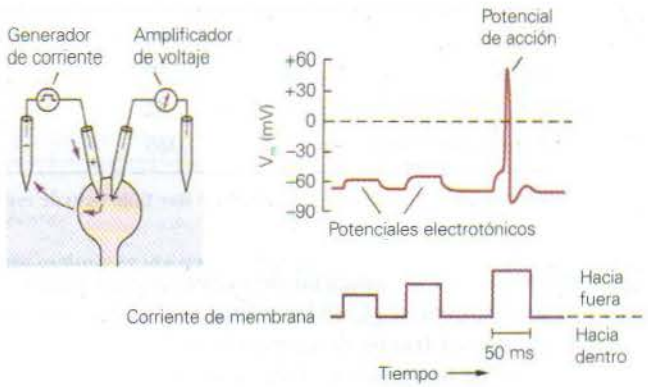


Figura 7-2C. Despolarización.

Las pequeñas pulsaciones despolarizantes de corriente provocan potenciales puramente electrotónicos (pasivos) en la célula: la magnitud del cambio de potencial es proporcional al tamaño de las pulsaciones de corriente. Sin embargo, una corriente de despolarización suficientemente grande provoca la apertura de canales iónicos sensibles al voltaje. La apertura de estos canales lleva al potencial de acción, que difiere de los potenciales electrotónicos no sólo en la forma en que se genera, sino también en su magnitud y duración.

Si se invierte la dirección del flujo de corriente, haciendo que el electrodo intracelular sea negativo con respecto al extracelular, se consigue que el potencial de membrana sea más negativo. Este *incremento* de separación de carga recibe el nombre de *hiperpolarización*.

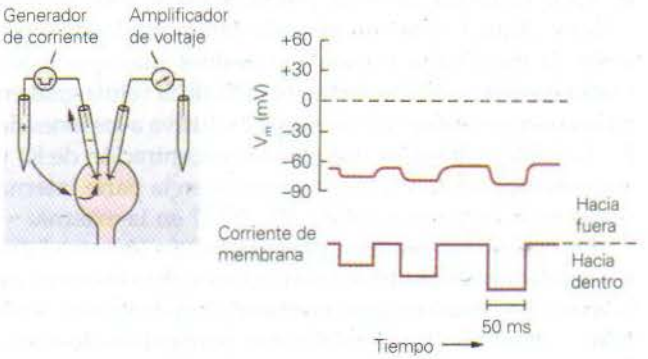


Figura 7-2D. Hiperpolarización.

Las respuestas de la célula a la hiperpolarización suelen ser puramente electrotónicas, es decir que conforme aumenta el tamaño de la pulsación de corriente, la hiperpolarización lo hace también de forma proporcional. La hiperpolarización no desencadena una respuesta activa en la célula.

Cuadro 7-1. Distribución de los principales iones a través de una membrana neuronal en reposo: la del axón gigante del calamar

Clase de ion	Concentración en el citoplasma (mM)	Concentración en el líquido extracelular (mM)	Potencial de equilibrio[1] (mV)
K^+	400	20	−75
Na^+	50	440	+55
Cl^-	52	560	−60
A^- (aniones orgánicos)	385	—	—

[1] Potencial de membrana con el cual no hay flujo neto de ese ion a través de la membrana celular.

gradientes iónicos al potencial de membrana en reposo? ¿Cómo se mantienen? ¿Qué les impide disiparse por difusión de iones a través de la membrana utilizando los canales pasivos (de reposo)? Estas cuestiones están relacionadas entre sí, y responderemos a ellas analizando dos ejemplos de permeabilidad de la membrana: el de la membrana en reposo de las células gliales, que no es permeable más que a una clase de iones, y el de la membrana en reposo de las células nerviosas, que es permeable a tres. Para el propósito de este análisis no tendremos en cuenta más que los canales iónicos de reposo, que están siempre abiertos.

Los canales de reposo de las células gliales sólo son permeables al potasio

La selectividad general de una membrana para una clase iónica individual viene determinada por las proporciones relativas de los diferentes tipos de canales iónicos de la célula que están abiertos. El caso más sencillo es el de la célula glial, que tiene un potencial en reposo de unos −75 mV. Aquí, la inmensa mayoría de los canales de reposo de la membrana no son permeables más que a K^+. Como resultado de ello, la membrana de la célula glial en reposo es permeable casi de forma exclusiva a los iones de K^+. La célula glial tiene una elevada cocentración de K^+ y aniones orgánicos con carga negativa en la parte interna y una gran concentración de Na^+ y Cl^- en la externa.

¿De qué forma generan estos gradientes iónicos el potencial de membrana en la célula glial? Como los iones de K^+ están presentes en gran concentración dentro de la célula, y como las células gliales son permeables de forma selectiva a dichos iones, éstos tienden a difundirse de dentro afuera de la célula, en la dirección de su gradiente de concentración química. Como resultado de ello, la parte externa de la membrana acumula una carga positiva (debido al ligero exceso de K^+) y la interna una carga negativa (debido al déficit de K^+ y al ligero exceso de aniones que resulta de ello). Como las cargas opuestas se atraen entre sí, las cargas positivas en exceso en la parte externa y las negativas en exceso en la parte interna se reúnen localmente a cada lado de la membrana (véase la Fig. 7-1).

La difusión de K^+ fuera de la célula se autolimita. La separación de carga que resulta de la difusión de K^+ origina una diferencia de potencial eléctrico: positiva fuera y negativa dentro. Cuanto más K^+ continúe fluyendo, tanta más carga se separará y tanto mayor será la diferencia de potencial. Como el K^+ está cargado de forma positiva, esta diferencia de potencial tiende a oponerse al flujo de salida de K^+. Por lo tanto, los iones están sujetos a dos fuerzas que los arrastran a través de la membrana: (1) una *fuerza de arrastre química* que depende del gradiente de concentración a través de la membrana, y (2) una *fuerza de arrastre eléctrica* que depende de la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana. Una vez que la difusión de K^+ ha alcanzado cierto punto, se desarrolla un potencial a través de la membrana con el cual la fuerza eléctrica que arrastra K^+ al interior de la célula está en perfecto equilibrio con la fuerza química que arrastra los iones de K^+ fuera de la célula. Es decir, el movimiento hacia fuera de K^+ (arrastrado por su gradiente de concentración) es igual al movimiento hacia dentro de K^+ (arrastrado por la diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana). Este potencial recibe el nombre de potencial de equilibrio del potasio, E_K (Fig. 7-3). En una célula permeable tan sólo a los iones de K^+, E_K determina el potencial de membrana en reposo, que en la mayoría de las células gliales es de unos −75 mV.

El potencial de equilibrio para cualquier ion X puede calcularse mediante una ecuación derivada en 1888 de los principios básicos de la termodinámica por el fisicoquímico alemán Walter Nernst:

$$E_X = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[X]_e}{[X]_i}, \quad \textbf{Ecuación de Nernst}$$

en la que R es la constante de los gases, T la temperatura (en grados Kelvin), z la valencia del ion, F la constante de Faraday y $[X]_e$ y $[X]_i$ las concentraciones del ion fuera y dentro de la célula. (Para ser exactos, deberían utilizarse actividades químicas en vez de concentraciones.)

Dado que RT/F es de 25 mV a 25 °C (temperatura ambiente) y que la constante para convertir los logaritmos

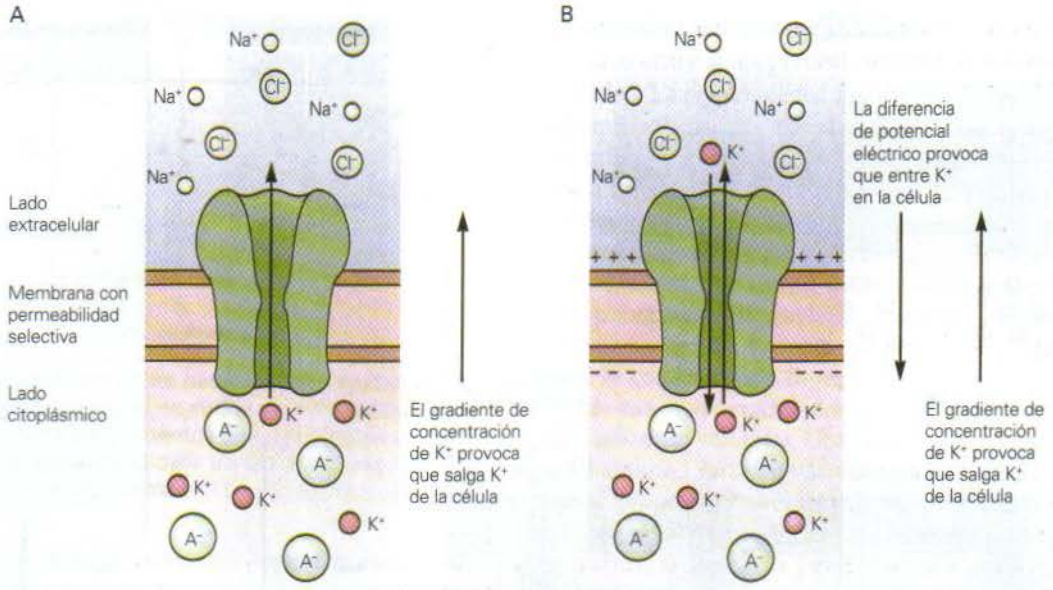


Figura 7-3. El flujo de K^+ a través de la membrana viene determinado por el gradiente de concentración de K^+ y el potencial eléctrico a través de la membrana.

A. En una célula sólo permeable para K^+, el potencial de reposo es generado por la salida de K^+ según su gradiente de concentración. B. El flujo continuo de K^+ hacia fuera crea un exceso de carga positiva en la parte externa de la célula y deja un exceso de carga negativa en la parte interna. Esta formación de carga determina una diferencia de potencial a través de la membrana que impide que siga saliendo K^+, de forma que finalmente se alcanza un equilibrio: las fuerzas de arrastre eléctrica y química son iguales y opuestas, y hay tantos iones de K^+ que entran como los que salen.

naturales en logaritmos de base 10 es 2.3, la ecuación de Nernst también puede escribirse de esta manera:

$$E_X = \frac{58\ \text{mV}}{z} \log \frac{[X_e]}{[X_i]}.$$

Por lo tanto, para K^+, dado que $z = +1$, y dadas las concentraciones fuera y dentro del axón del calamar en el Cuadro 7-1:

$$E_K = \frac{58\ \text{mV}}{1} \log \frac{[20]}{[400]} = -75\ \text{mV}.$$

La ecuación de Nernst puede utilizarse para calcular el potencial de equilibrio de cualquier ion que se encuentre a ambos lados de una membrana permeable para él (el potencial recibe a veces el nombre de *potencial de Nernst*). En el Cuadro 7-1 se muestran los potenciales de equilibrio de Na^+, K^+ y Cl^- para la distribución de los iones a través del axón del calamar.

En nuestro análisis, hasta el momento no hemos examinado más que la generación del potencial en reposo por la difusión de los iones según su gradiente químico como un mecanismo pasivo, que no requiere gasto de energía para la célula, por ejemplo mediante hidrólisis de ATP. Sin embargo, como veremos más adelante, *sí* se precisa energía (e hidrólisis de ATP) para poner en marcha los gradientes de concentración iniciales y para mantenerlos durante la actividad de una neurona.

Los canales de reposo de las células nerviosas son permeables a varias clases de iones

Las mediciones del potencial de membrana en reposo con electrodos intracelulares y los estudios de flujo con marcadores radiactivos muestran que, al contrario de las células gliales, las células nerviosas son permeables a los iones de Na^+ y Cl^-, además de a los de K^+. De las numerosos clases de iones presentes en las células nerviosas, sólo los grandes aniones orgánicos (A^-), es decir proteínas y aminoácidos con carga negativa, son incapaces de penetrar en la membrana celular. ¿De qué forma pueden mantenerse los gradientes de concentración para los tres iones que penetran (Na^+, K^+ y Cl^-) a través de la membrana de una única célula, y cómo interactúan estos tres gradientes para determinar el potencial de membrana en reposo de la célula?

Para responder a estas cuestiones, lo más fácil consiste en examinar en primer lugar la difusión de K^+ y Na^+, exclusivamente. Volvamos al sencillo ejemplo de una célula con canales sólo para K^+, y con gradientes de concentración para K^+, Na^+, Cl^- y A^-, como se muestra en el Cuadro 7-1. En esas condiciones, el potencial de membrana en reposo, V_r, viene determinado exclusivamente por el gradiente de concentración de K^+ y será igual a E_k (–75 mV) (Fig. 7-4A).

Ahora veamos lo que sucede si se añaden a la membrana unos pocos canales de reposo para Na^+ y se consigue que sean ligeramente permeables para ese ion. Actúan dos fuerzas sobre el Na^+ para arrastrarlo al interior de la

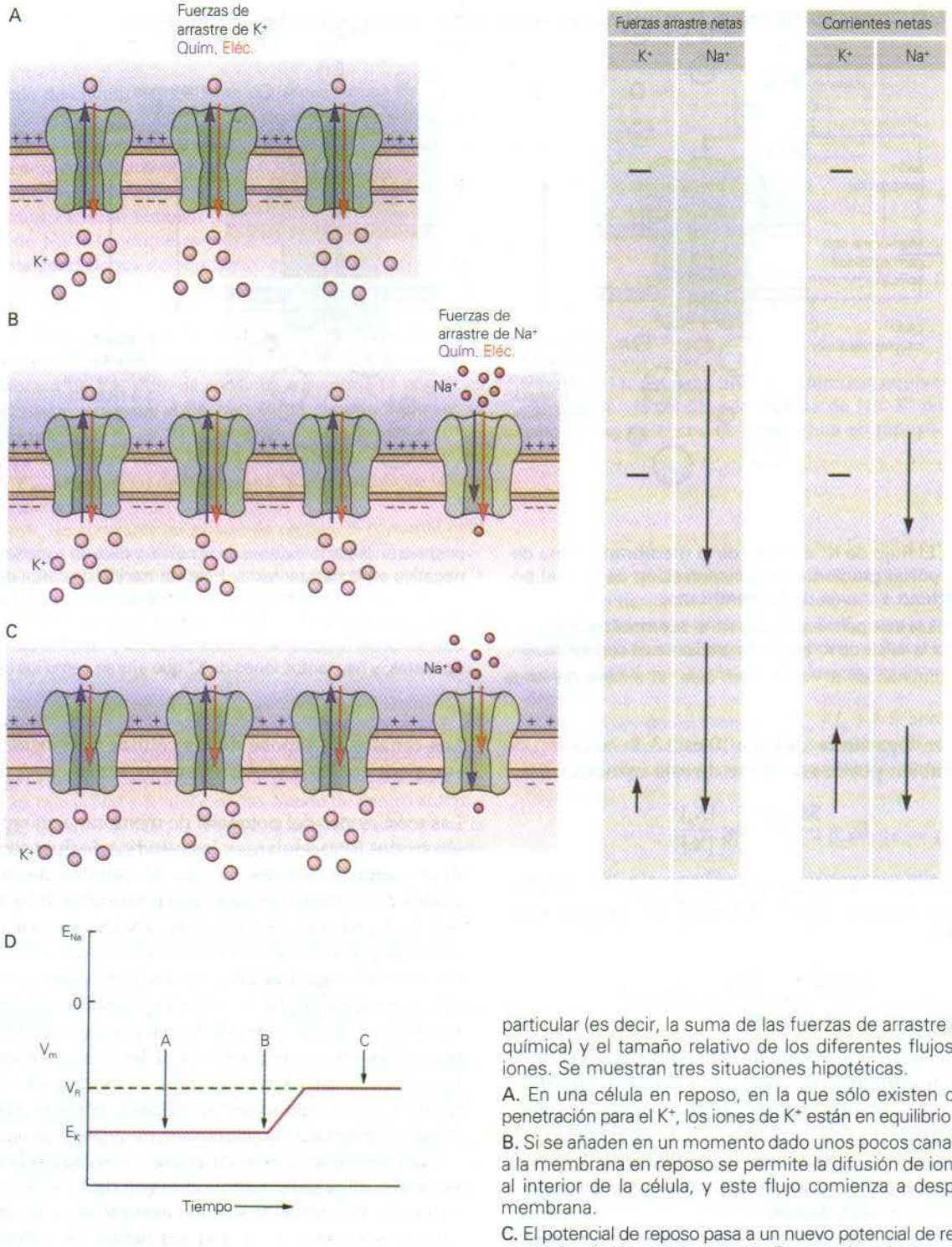


Figura 7-4. El potencial de reposo de una célula viene determinado por la proporción relativa de los diferentes tipos de canales iónicos que están abiertos, junto con el valor de sus potenciales de equilibrio (de Nernst). En este diagrama simplificado, los canales mostrados representan el complemento entero de canales de K^+ o de Na^+ en la membrana celular. La longitud de las flechas dentro de los canales representa la amplitud relativa de las fuerzas de arrastre eléctrica (**roja**) y química (**azul**) que actúan sobre el Na^+ y el K^+. La longitud de las flechas en el lado **derecho** denota la fuerza de arrastre neta sobre un ion en particular (es decir, la suma de las fuerzas de arrastre eléctrica y química) y el tamaño relativo de los diferentes flujos netos de iones. Se muestran tres situaciones hipotéticas.

A. En una célula en reposo, en la que sólo existen canales de penetración para el K^+, los iones de K^+ están en equilibrio y $V_m = E_K$.

B. Si se añaden en un momento dado unos pocos canales de Na^+ a la membrana en reposo se permite la difusión de iones de Na^+ al interior de la célula, y este flujo comienza a despolarizar la membrana.

C. El potencial de reposo pasa a un nuevo potencial de reposo, que es el valor de V_m cuando $I_{Na} = -I_K$. En este ejemplo, la conductancia agregada de los canales de K^+ es mucho mayor que la de los de Na^+, debido a que aquéllos son más numerosos. Como resultado de ello, una fuerza de arrastre neta para iones de K^+ relativamente pequeña arrastra una corriente igual y opuesta a la de Na^+ provocada por la fuerza de arrastre neta mucho más grande para los iones de Na^+. Éste es un estado estable en el que ni el Na^+ ni el K^+ se encuentran en equilibrio, pero en el cual el flujo neto de carga es nulo.

D. Ilustración de los cambios de voltaje de la membrana durante las situaciones hipotéticas consideradas en **A**, **B** y **C**.

célula. En primer lugar, el Na^+ está más concentrado fuera que dentro de la célula, y por ello tiende a fluir hacia dentro según su gradiente de concentración química. En segundo lugar, el Na^+ es arrastrado a la célula por la diferencia negativa de potencial eléctrico a través de la membrana (Figura 7-4B). El flujo hacia dentro de carga positiva (Na^+) despolariza la célula, pero sólo ligeramente por el potencial de equilibrio de K^+ (–75 mV). El nuevo potencial de membrana no se acerca mucho al potencial de equilibrio de Na^+, de +55 mV, debido a que hay muchos más canales de reposo de K^+ que de Na^+ en la membrana.

En cuanto empieza a despolarizarse el potencial de membrana a partir del valor del potencial de equilibrio de K^+, el flujo de K^+ no está ya en equilibrio a través de la membrana. La reducción de la fuerza eléctrica negativa que arrastra al K^+ al interior de la célula significa que habrá un flujo neto de K^+ hacia fuera de la célula que tiende a contrarrestar el flujo de Na^+ hacia dentro. Cuanto más se despolariza el potencial de membrana y se aleja del potencial de equilibrio de K^+, tanto mayor es la fuerza electroquímica que arrastra al K^+ fuera de la célula y, en consecuencia, tanto mayor es el flujo hacia fuera de K^+. Finalmente, el potencial de membrana alcanza un nuevo potencial de reposo, con el cual el movimiento hacia fuera de K^+ equilibra exactamente el movimiento hacia dentro de Na^+ (Fig. 7-4C). Este punto de equilibrio (por lo general de –60 mV) está lejos del potencial de equilibrio de Na^+ (–55 mV) y es sólo ligeramente más positivo que el potencial de equilibrio de K^+ (–75 mV).

Para comprender cómo se determina este punto de equilibrio, téngase en cuenta que la magnitud del flujo de un ion a través de una membrana celular es el producto de su *fuerza de arrastre electroquímica* (la suma de las fuerzas de arrastre eléctrica y química debidas al gradiente de concentración) por la conductancia de la membrana al ion:

flujo de iones = (fuerza de arrastre eléctrica
+ fuerza de arrastre química)
× conductancia de la membrana.

Una célula tiene relativamente pocos canales de reposo de Na^+, de forma que, en estado de reposo, la conductancia para el Na^+ es muy baja. Por tanto, pese a las grandes fuerzas químicas y eléctricas que arrastran el Na^+ al interior de la célula, la entrada de éste es escasa. En contraste con ello, como hay muchos canales de reposo de K^+, la conductancia de membrana para el K^+ es relativamente grande. Como resultado de ello, la pequeña fuerza neta hacia fuera que actúa sobre K^+ con el potencial de membrana en reposo es suficiente para producir un flujo de K^+ hacia fuera igual al de Na^+ hacia dentro.

El flujo pasivo de sodio y potasio se equilibra gracias al bombeo activo de los iones

Para que una célula tenga un potencial de membrana en reposo constante, la separación de carga a través de ésta debe mantenerse también constante a lo largo del tiempo. Es decir, el flujo de carga positiva hacia dentro debe estar equilibrado por el de carga positiva hacia fuera. Si estos flujos no son iguales, la separación de carga a través de la membrana, y por lo tanto el potencial de membrana, variarán de forma continua. Como hemos visto, el movimiento pasivo de K^+ hacia fuera de la célula a través de los canales de reposo equilibra el movimiento pasivo de Na^+ hacia el interior de la célula. Sin embargo, no puede permitirse que esta pérdida de iones se mantenga sin oposición durante un período considerable, ya que los gradientes de Na^+ y de K^+ disminuirían finalmente, lo que reduciría el potencial de membrana en reposo.

La disipación de los gradientes iónicos se evita gracias a la bomba Na^+-K^+, que mueve estos iones *contra* sus gradientes electroquímicos netos, extrayendo Na^+ de la célula e introduciendo en ella K^+. La bomba requiere, por tanto, energía para funcionar. Esta energía procede de la hidrólisis de ATP. Así pues, con el potencial de membrana de reposo la célula no está en equilibrio sino más bien en un *estado estable:* hay un flujo pasivo continuo de Na^+ hacia dentro y de K^+ hacia fuera a través de los canales de reposo, que es contrarrestado con exactitud por la bomba de Na^+-K^+.

La bomba de Na^+-K^+ es una gran proteína que abarca todo el espesor de la membrana y posee sitios de enlace catalítico para Na^+, K^+ y ATP. Los sitios para el Na^+ y el ATP están localizados en su superficie intracelular y los de K^+ en la extracelular. Con cada ciclo, la bomba hidroliza una molécula de ATP. A continuación utiliza esta energía para extraer tres iones de Na^+ e introducir dos iones de K^+. El flujo desigual de iones de Na^+ y K^+ provoca que la bomba genere una corriente iónica neta hacia fuera. Por ello, se dice que la bomba es *electrógena.* Este flujo hacia fuera de carga positiva arrastrado por la bomba tiende a hiperpolarizar la membrana hasta un potencial algo más negativo de lo que se conseguiría por los simples mecanismos de difusión pasiva estudiados antes.

Los iones de cloruro pueden estar distribuidos de forma pasiva

Hasta ahora hemos ignorado la contribución del cloruro (Cl^-) al potencial de reposo, aunque muchas células nerviosas tienen canales de Cl^- que están abiertos en la membrana en reposo. Esta simplificación es válida para células nerviosas que no tienen un mecanismo para el transporte activo de Cl^- contra un gradiente electroquímico. En estas células, el potencial de reposo está determinado básicamente por el flujo de K^+ y Na^+, debido a que las concentraciones intracelulares de estos iones están fijadas por el transporte activo (la bomba de Na^+-K^+), mientras que la concentración de Cl^- dentro de la célula sólo se ve afectada por fuerzas pasivas (potencial eléctrico y gradiente de concentración). Por ello, el movimiento de los iones de Cl^- tiende hacia el equilibrio a través de la membrana, de forma que E_{Cl} es igual al potencial de reposo, Vr, y no hay ningún flujo neto de Cl^+ en reposo.

En muchas células nerviosas, el gradiente de Cl^- está controlado por una proteína que forma parte de la membrana, el llamado transportador de Cl^-. Al igual que la bomba de Na^+-K^+, cataliza el movimiento de iones a través de la membrana frente a un gradiente electroquímico sin formar un poro continuo. Al contrario de la bomba de Na^+-K^+, el proceso de transporte no requiere la hidrólisis de ATP. Aunque no se utiliza ninguna energía de enlace químico en ese proceso, el transportador de Cl^- puede mover Cl^- frente a su gradiente electroquímico utilizando la energía almacenada en un gradiente de concentración iónico preexistente para un tipo de ion diferente, proceso que se conoce como *transporte activo secundario*. Por ejemplo, un tipo de transportador de Cl^- acopla el movimiento hacia fuera de un ion de Cl^- al movimiento hacia fuera de un ion de K^+. Como el gradiente electroquímico para el K^+ es hacia fuera, el flujo hacia fuera de K^+, energéticamente favorable, es capaz de arrastrar el flujo hacia fuera de Cl^-, energéticamente desfavorable. Como resultado de ello, la relación dentro-fuera de Cl^- es mayor de lo que resultaría exclusivamente por la difusión pasiva. El efecto de aumentar el gradiente de Cl^- consiste en lograr que el potencial de equilibrio para los iones de Cl^- sea más negativo que el potencial total de membrana en reposo. (Recuérdese que la valencia (z) de Cl^- es -1).

El equilibrio de los flujos de iones que da lugar al potencial de membrana en reposo queda abolido durante el potencial de acción

En la célula nerviosa en reposo, el flujo constante hacia dentro de Na^+ está equilibrado por un flujo constante hacia fuera de K^+, de forma que el potencial de membrana es también constante. Este equilibrio cambia, sin embargo, cuando la membrana es despolarizada más allá del umbral para generar un potencial de acción. Una vez que el potencial de membrana alcanza este umbral, los canales de Na^+ sensibles al voltaje se abren rápidamente. El aumento de la permeabilidad de la membrana para el Na^+ que resulta de ello determina que el flujo hacia dentro de Na^+ supere el de salida de K^+, y que se cree un flujo de entrada neto de carga positiva que causa una mayor despolarización. El aumento de despolarización hace que se abran más canales de Na^+ sensibles al voltaje, con lo que aumenta aún más el flujo de Na^+ hacia dentro; ello acelera todavía más la despolarización.

Este ciclo regenerativo de retroalimentación positiva se desarrolla de forma explosiva, arrastrando el potencial de membrana hacia el potencial de equilibrio de Na^+, que es de +55 mV:

$$E_{Na} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na]_e}{[Na]_i} = 58 \text{ mV} \log \frac{[440]}{[50]} = +55 \text{ mV}$$

Sin embargo, el potencial de membrana jamás alcanza por completo ese punto, debido a que el flujo de K^+ hacia fuera continúa durante la despolarización. Un leve flujo de Cl^- hacia el interior de la célula también contrarresta la tendencia despolarizante del flujo de Na^+ hacia dentro. Sin embargo, son tantos los canales de Na^+ sensibles al voltaje que se abren durante la fase de aumento del potencial de acción, que la permeabilidad de la célula para el Na^+ es mucho mayor que para el Cl^- o el K^+. Por ello, en el momento máximo del potencial de acción, el potencial de membrana se aproxima al potencial de equilibrio de Na^+, al igual que, en reposo (cuando predomina la permeabilidad para el K^+), el potencial de membrana tiende a aproximarse al potencial de equilibrio del K^+.

El potencial de membrana seguiría teniendo este gran valor positivo cercano al potencial de equilibrio de Na^+ de forma indefinida si no fuera por dos procesos que repolarizan la membrana y hacen que cese el potencial de acción. El primero consiste en que, mientras continúa la despolarización, el grupo de canales de Na^+ sensibles al voltaje se cierra de forma gradual por el proceso de inactivación (véanse los Capítulos 6 y 9). En segundo lugar, la apertura de canales de K^+ sensibles al voltaje determina que aumente gradualmente el flujo de salida de K^+. El aumento de la permeabilidad para el K^+ es más lento que el de la permeabilidad para el Na^+ debido al índice más lento de apertura de los canales de K^+ sensibles al voltaje. El aumento retardado de flujo de K^+ hacia fuera se combina con la disminución del flujo de Na^+ hacia dentro y produce un flujo neto de carga positiva hacia fuera de la célula, que continúa hasta que ésta se ha repolarizado hacia su potencial de membrana en reposo.

La contribución de los diferentes iones al potencial de membrana en reposo puede ser cuantificada mediante la ecuación de Goldman

Aunque los flujos de Na^+ y K^+ establecen el valor del potencial de reposo, V_m no es igual a E_K o E_{Na}, sino que se encuentra entre ambos. Como regla general, cuando V_m está determinado por dos o más clases de iones, la influencia de cada una de ellas no está sólo determinada por la concentración del ion dentro y fuera de la célula, sino también por la facilidad con la que el ion cruza la membrana. En términos de flujo de corriente eléctrica, la conductancia de la membrana (1/resistencia) proporciona una medida útil de la facilidad con la que el ion atraviesa la membrana. Otra medida útil es la permeabilidad (P) de la membrana para ese ion en unidades de velocidad, cm/s. Esta medida es similar a la de una constante de difusión, que mide el índice de movimiento de un soluto en una solución. La dependencia del potencial de membrana de la permeabilidad y la concentración iónicas viene expresada cuantitativamente por la ecuación de Goldman:

$$V_m = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_K[K^+]_e + P_{Na}[Na^+]_e + P_{Cl}[Cl^-]_i}{P_K[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_e}.$$

Ecuación de Goldman

Esta ecuación sólo se aplica cuando V_m no está cambiando, e indica que cuanto mayor es la concentración de una clase de ion en particular, y cuanto mayor es la permeabilidad de la membrana para ella, tanto mayor es su importancia en la determinación del potencial de membrana. En el límite, cuando la permeabilidad para un ion es excepcionalmente elevada, la ecuación de Goldman se reduce a la ecuación de Nernst para ese ion. Por ejemplo, si $P_K \gg P_{Cl}$ o P_{Na}, como en las células gliales, la ecuación se convierte en

$$V_m \cong \frac{RT}{F} \ln \frac{[K^+]_e}{[K^+]_i}.$$

Alan Hodgkin y Bernard Katz utilizaron la ecuación de Goldman para analizar los cambios en el potencial de membrana. Primero midieron la variación de ese potencial en el axón gigante del calamar, al tiempo que cambiaban de forma sistemática la concentración extracelular de Na^+, Cl^- y K^+. Estos autores hallaron que si se mide V_m poco después de haber cambiado la concentración extracelular (antes de que se alteren las concentraciones iónicas internas), $[K^+]_e$ tiene un intenso efecto sobre el potencial de reposo, $[Cl^-]_e$ tiene un efecto moderado y $[Na^+]_e$ un efecto escaso. Los datos para la membrana en reposo podrían ajustarse con precisión con la ecuación de Goldman, utilizando los siguientes índices de permeabilidad:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1.0 : 0.04 : 0.45.$$

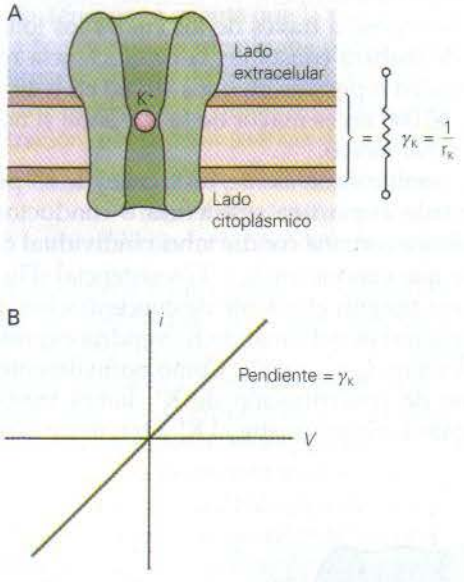


Figura 7-5. Propiedades eléctricas de un solo canal de K^+.

A. Un solo canal de K^+ puede ser representado como un conductor o una resistencia (la conductancia, γ, es la inversa de la resistencia, r).

B. Relación corriente-voltaje para un solo canal de K^+ en ausencia de un gradiente de concentración. La pendiente de la relación es igual a γ_K.

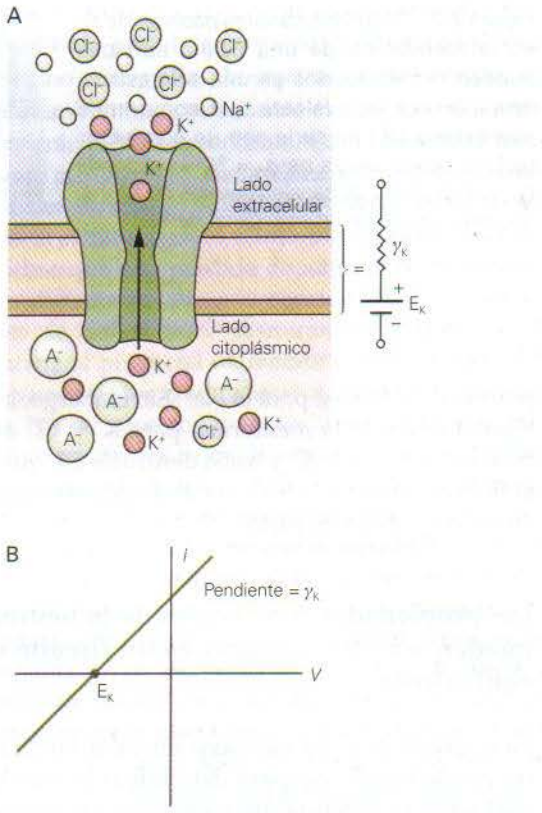


Figura 7-6. Fuerzas químicas y eléctricas que contribuyen al flujo de corriente.

A. Un gradiente de concentración para K^+ da origen a una fuerza electromotriz con un valor igual al potencial de Nernst para K^+. Éste puede ser representado por una batería, E_K. En este circuito, la batería está en serie con un conductor, γ_K, que representa la conductancia de un canal que es permeable de forma selectiva para iones de K^+.

B. Relación corriente-voltaje para un canal de K^+ en presencia de ambas fuerzas de arrastre, la eléctrica y la química. El potencial con el cual la corriente es cero es igual al potencial de Nernst para K^+.

Sin embargo, en el pico del potencial de acción, la variación de V_m con la concentración iónica externa se ajustaba mejor si se partía de un grupo bastante diferente de índices de permeabilidad[1]:

$$P_K : P_{Na} : P_{Cl} = 1.0 : 20 : 0.45.$$

Para estos valores de permeabilidad, la ecuación de Goldman se aproxima a la de Nernst para el Na^+:

$$V_m \cong \frac{RT}{F} \ln \frac{[Na^+]_e}{[Na^+]_i} = +55 \text{ mV}.$$

Así, pues, en el pico del potencial de acción, cuando la membrana es mucho más permeable para el Na^+ que para cualquier otro ion, V_m se aproxima a E_{Na}, que es el

[1] En el pico del potencial de acción hay un momento en el que V_m no cambia y en el que la ecuación de Goldman es aplicable.

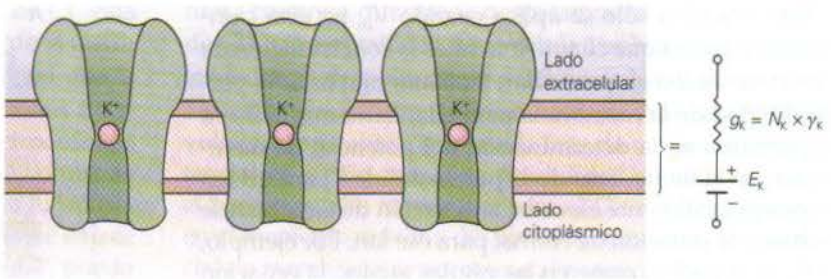


Figura 7-7. Todos los canales pasivos de K^+ en la membrana de una célula nerviosa pueden ser agrupados en una sola estructura eléctrica equivalente que comprende una batería (E_K) en serie con un conductor (g_K). La conductancia es $g_K = N_K \times \gamma_K$, donde N_K es el número de canales pasivos de K^+ y γ_K la conductancia de un solo canal de K^+.

potencial de Nernst para el Na^+. Sin embargo, la permeabilidad finita de la membrana para K^+ y Cl^- origina un flujo hacia fuera de K^+ y hacia dentro de Cl^- que se opone al flujo de entrada de Na^+, evitando de esta forma que V_m alcance E_{Na} por completo.

Las propiedades funcionales de la neurona pueden ser representadas en un circuito eléctrico equivalente

La ecuación de Goldman tiene un valor limitado, ya que no puede emplearse para determinar la rapidez con la cual varía el potencial de membrana en respuesta a un cambio de la permeabilidad. Además, no es adecuada para determinar la magnitud de las corrientes individuales de Na^+, K^+ y Cl^-. Esta información puede obtenerse con un sencillo modelo matemático derivado de los circuitos eléctricos. Dentro de este modelo, denominado *circuito equivalente*, todas las propiedades funcionales importantes de la neurona están representadas por un circuito eléctrico que consta sólo de conductores o resistencias (que representan los canales iónicos), baterías (que representan los gradientes de concentración de los iones de interés) y condensadores (capacidad de la membrana para almacenar carga). Los circuitos equivalentes nos proporcionan tanto un conocimiento intuitivo como una descripción cuantitativa de la forma en que el flujo de corriente secundario al movimiento de los iones genera señales en las células nerviosas. El primer paso para desarrollar un circuito consiste en relacionar las distintas propiedades físicas de la membrana con sus propiedades eléctricas. (En el Apéndice A se hace una revisión de la teoría elemental de los circuitos, que puede ser útil antes de pasar a la exposición siguiente).

Cada canal iónico actúa como un conductor y una batería en paralelo

Como se ha descrito en el Capítulo 6, la bicapa lipídica de la membrana es un mal conductor de la corriente iónica, porque no es permeable a los iones. Incluso una gran diferencia de potencial no producirá prácticamente ningún flujo de corriente a través de una bicapa lipídica pura. Observemos el cuerpo celular de una neurona motora espinal típica, cuya membrana tiene un área de unos 10^{-4} cm^2. Si la membrana estuviera compuesta exclusivamente de la bicapa lipídica, su conductancia eléctrica sería tan sólo de 1 pS, aproximadamente. Como, sin embargo, la membrana contiene en realidad miles de canales iónicos de reposo a través de los cuales los iones se difunden de manera constante, la conductancia real de la membrana en reposo es de unos 40 000 pS o 40×10^{-9} S, es decir, 40 000 veces mayor de lo que sería si no tuviera ningún canal iónico.

En un circuito equivalente, cada canal de K^+ puede ser representado como una resistencia o conductor de corriente iónica con una conductancia individual de γ_K (recuérdese que conductancia = 1/resistencia) (Fig. 7-5). Si no hubiera ningún gradiente de concentración de K^+, la corriente a través del canal de K^+ vendría expresada por la ley de Ohm: $i_K = \gamma_K \times V_m$. Como normalmente hay un gradiente de concentración de K^+, habrá también una fuerza química que arrastre al K^+ a través de la membra-

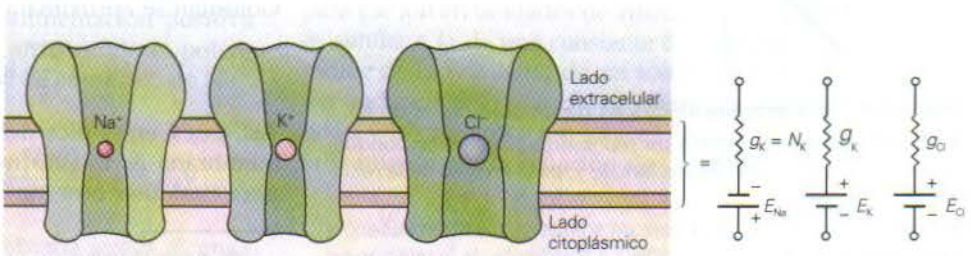


Figura 7-8. Cada grupo de canales iónicos selectivos para Na^+, K^+ o Cl^- puede ser representado por una batería en serie con un conductor. Obsérvese la dirección de los polos de las baterías, que indica una fuerza electromotriz negativa para el K^+ y Cl^- y positiva para el Na^+.

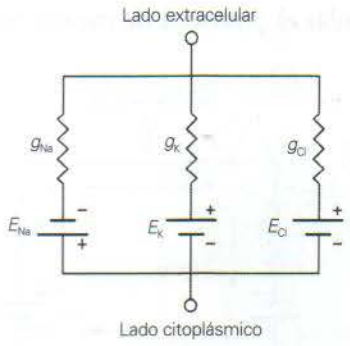


Figura 7-9. El flujo de corriente pasiva en una neurona puede esquematizarse utilizando un circuito eléctrico equivalente. El circuito contiene los elementos que representan los canales de membrana específicos para un ion y los cortocircuitos proporcionados por el citoplasma y el líquido extracelular.

na. En el circuito equivalente, esta fuerza química está representada por una batería cuya fuerza electromotora viene expresada por el potencial de Nernst para el K^+, E_K (Fig. 7-6). (La fuente de potencial eléctrico recibe el nombre de *fuerza electromotora*, y la fuerza electromotora generada por una diferencia de potenciales químicos se denomina *batería*).

En ausencia de un voltaje a través de la membrana, el gradiente de concentración normal de K^+ hace que se produzca un flujo de corriente de K^+ hacia fuera. Según nuestras convenciones para el flujo de corriente eléctrica, un movimiento de carga positiva hacia fuera corresponde a una corriente eléctrica positiva. Según la ecuación de Nernst, veremos también que cuando el gradiente de concentración para un ion con carga positiva, como el de K^+, está dirigido hacia fuera (es decir, la concentración de K^+ dentro de la célula es superior a la de fuera), el potencial de equilibrio para ese ion es negativo. Por lo tanto, la corriente de K^+ que fluye sólo por su gradiente de concentración viene expresada por la fórmula $i_K = -\gamma_K \times E_k$ (el signo negativo es necesario debido a que un potencial de equilibrio negativo produce una corriente positiva).

Por último, en el caso de una neurona real, que tiene un voltaje de membrana y un gradiente de concentración de K^+, la corriente neta de K^+ viene expresada por la suma de las corrientes debidas a las fuerzas de arrastre eléctrica y química:

$$i_K = (\gamma_K \times V_m) - (\gamma_K \times E_K) = \gamma_K \times (V_m - E_K)$$

El término $V_m - E_K$ recibe el nombre de *fuerza de arrastre electroquímica*. Esta fuerza determina la dirección del flujo de corriente iónica y (junto con la conductancia) la magnitud de ese flujo. Esta ecuación es una forma modificada de la ley de Ohm que tiene en cuenta que el flujo de corriente iónica a través de una membrana no sólo viene determinado por el voltaje a través de la membrana sino también por los gradientes de concentración iónica.

Hasta ahora hemos utilizado dos términos para indicar la capacidad de los iones para atravesar membranas: la permeabilidad y la conductancia. Aunque están relacionados entre sí, es preciso ser cuidadosos para no confundirlos. La *permeabilidad* de una membrana para un ion determinado es una propiedad intrínseca de aquélla, y constituye una medida de la facilidad con la cual el ion pasa a través suyo (en unidades de cm/s). La permeabilidad depende sólo de los tipos y el número de canales iónicos presentes en la membrana. La *conductancia*, por otra parte, mide la capacidad de la membrana (o del canal) para transportar la corriente eléctrica (en unidades de 1/ohmios). Como la corriente es transportada por los iones, la conductancia de una membrana no sólo dependerá de sus propiedades sino también de la concentración de aquéllos en solución. Una membrana puede tener una permeabilidad muy elevada para los iones de K^+, pero si no hay ningún K^+ en solución no puede haber ninguna corriente de K^+, por lo que su conductancia será cero. En la práctica, se utiliza la permeabilidad en la ecuación de Goldman, mientras que se emplea la conductancia en las mediciones eléctricas y los circuitos equivalentes.

Una membrana celular tiene muchos canales de reposo de K^+, y todos ellos pueden combinarse en un solo circuito equivalente que consta de un conductor en serie con una batería (Fig. 7-7). En este circuito equivalente, la conductancia total de todos los canales de K^+ (g_K), es decir, la conductancia para K^+ de la membrana celular en su estado de reposo es igual al número N de canales de reposo de K^+ multiplicado por la conductancia de un canal individual de K^+ (γ_K):

$$g_K = N_K \times \gamma_K.$$

Como la batería en este circuito equivalente depende tan sólo del gradiente de concentración para K^+ y es independiente del número de canales de K^+, su valor es el potencial de equilibrio para K^+, E_K (Fig. 7-7).

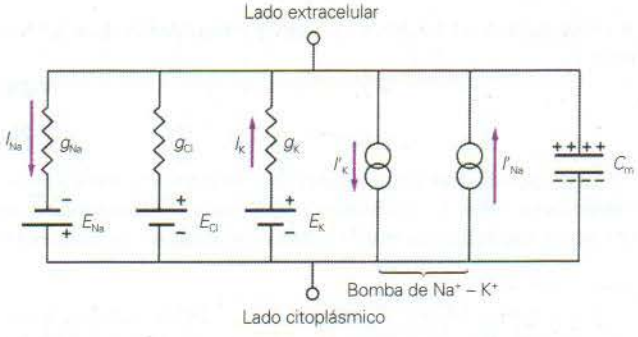


Figura 7-10. En condiciones de equilibrio, las corrientes pasivas de Na^+ y K^+ están equilibradas por flujos activos de Na^+ y K^+ (I'_{Na} y I'_K) arrastrados por la bomba de Na^+-K^+. La bicapa lipídica dota a la membrana de capacitancia eléctrica (C_m). Obsérvese que I'_{Na} es un 50 % mayor que I'_K (y por lo tanto que I_{Na} es un 50 % mayor que I_K), ya que la bomba de Na^+-K^+ transporta tres iones de Na^+ fuera de la célula por cada dos iones de K^+ que transporta hacia su interior.

Recuadro 7-2. Empleo del modelo de circuito equivalente para calcular el potencial de membrana en reposo

El modelo de circuito equivalente de la membrana en reposo puede utilizarse para calcular el potencial de reposo. Para simplificar el cálculo hemos ignorado al principio los canales de Cl^- y hemos comenzado con tan sólo dos tipos de canales pasivos, los de K^+ y Na^+, como se muestra en la Figura 7-11. Más aún, hemos excluido también la influencia electrogénica de la bomba de Na^+-K^+, porque es pequeña. Como sólo tendremos en cuenta condiciones de equilibrio, en el que V_m no cambia, podemos ignorar también la capacitancia de la membrana. (La capacitancia de la membrana y su efecto retardador sobre los cambios de V_m se estudian en el Capítulo 8.) Como hay más canales pasivos para el K^+ que para el Na^+, la conductancia de la membrana para el flujo de corriente transportado por K^+ es mucho mayor que para el de Na^+. En el circuito equivalente de la Figura 7-11, g_K es 20 veces mayor que g_{Na} (10×10^{-6} S en comparación con 0.5×10^{-6} S). Dados estos valores, y los de E_K y E_{Na}, el potencial de membrana, V_m, se calcula de la manera siguiente:

Como V_m es constante en estado de reposo, la corriente neta debe ser cero, ya que en otro caso la separación de cargas positivas y negativas a través de la membrana variaría y obligaría a cambiar a V_m. Por ello, I_{Na} es igual y opuesta a I_K:

$$-I_{Na} = I_K$$

o bien

$$I_{Na} + I_K = 0 \qquad \textbf{(7-1)}$$

Podemos calcular fácilmente I_{Na} e I_K en dos tiempos. En primer lugar añadimos las diferencias de potencial separadas a través de las ramas Na^+ y K^+ del circuito. Yendo de dentro afuera a través de la rama de Na^+, la diferencia total de potencial es la suma de las diferencias de potencial a través de E_{Na} y a través de g_{Na}*:

$$V_m = E_{Na} + I_{Na}/g_{Na}.$$

De forma similar, para la rama de conductancia de K^+

$$V_m = E_K + I_K/g_K.$$

A continuación, ordenamos de nuevo y resolvemos la ecuación para I:

$$I_{Na} = g_{Na} \times (V_m - E_{Na}) \qquad \textbf{(7-2a)}$$

$$I_K = g_K \times (V_m - E_K) \qquad \textbf{(7-2b)}$$

Como demuestran estas ecuaciones, la corriente iónica a través de cada rama de conductancia es igual a la conductancia de esa rama multiplicada por la fuerza de arrastre eléctrica neta.

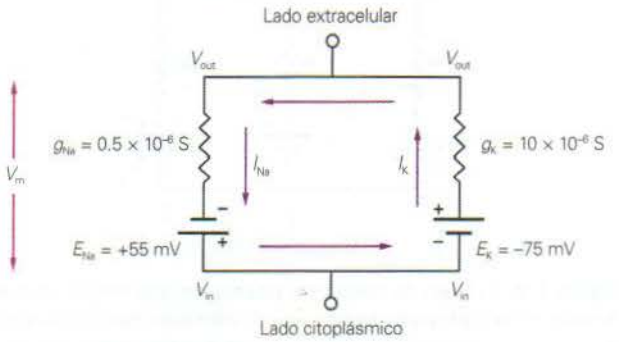


Figura 7-11. En este circuito eléctrico equivalente se han omitido la vía de Cl^- y la bomba de Na^+-K^+ para facilitar el cálculo del potencial de membrana en reposo.

Por ejemplo, la conductancia para la rama de K^+ es proporcional al número de canales de K^+ abiertos, y la fuerza de arrastre es igual a la diferencia entre V_m y E_K. Si V_m es más positiva que E_K (–75 mV), la fuerza de arrastre es positiva (hacia fuera); si V_m es más negativa que E_K, la fuerza de arrastre es negativa (hacia dentro).

En la Ecuación 7-1 vimos que $I_{Na} + I_K = 0$. Si ahora sustituimos I_{Na} e I_K de la Ecuación 7-1 por sus valores en las ecuaciones 7-2a y 7-2b, multiplicamos y reordenamos, obtendremos la expresión siguiente:

$$V_m \times (g_{Na} + g_K) = (E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K).$$

Si se resuelve la ecuación para V_m obtenemos una ecuación para el potencial de membrana en reposo que está expresado en términos de conductancias y baterías de membrana:

$$V_m = \frac{(E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K)}{g_{Na} + g_K}. \qquad \textbf{(7-3)}$$

A partir de esta ecuación, y utilizando los valores de nuestro circuito equivalente (Fig. 7-11), calculamos V_m = –69 mV.

La Ecuación 7-3 establece que V_m se aproximará al valor de la batería iónica asociada con la mayor conductancia. Este principio puede ilustrarse si tenemos en cuenta lo que sucede durante el potencial de acción. En el pico del potencial de acción, g_K no cambia esencialmente de su valor en reposo, pero g_{Na} aumenta hasta 500 veces. Este aumento de g_{Na} obedece a la apertura de los canales de Na^+ sensibles al voltaje. En el ejemplo del circuito equivalente mostrado en la Figura 7-11, un aumento de 500 veces haría pasar g_{Na} de 0.5×10^{-6} s a 250×10^{-6} s. Si ponemos este nuevo valor en la ecuación 7-3 y la resolvemos para V_m, obtendremos –50 mV, un valor mucho más cercano a E_{Na} que a E_K. V_m está más cerca de E_{Na} que de E_K en el pico del potencial de acción porque, como g_{Na} es 25 veces mayor que g_K, la batería

* Como hemos definido V_m como $V_{in} - V_{out}$, deberá utilizarse la convención siguiente para estas ecuaciones. La corriente hacia fuera (en este caso I_K) es positiva, y la corriente hacia dentro es negativa. A las baterías con sus polos positivos hacia la parte interna de la membrana (p. ej., E_{Na}) se les han dado valores positivos en las ecuaciones. Lo contrario se aplica a las baterías que tiene sus polos negativos hacia el interior, como la batería de K^+.

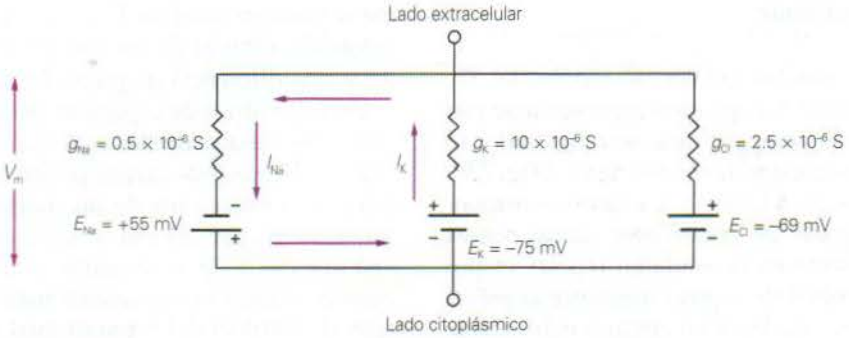


Figura 7-12. Este circuito eléctrico equivalente incluye la vía del Cl^-. Sin embargo, en este ejemplo no fluye ninguna corriente a través de los canales de Cl^- porque V_m está en el potencial de equilibrio (de Nernst) de Cl^-.

de Na^+ resulta mucho más importante que la de K^+ para determinar V_m.

En la realidad, la membrana en reposo tiene canales abiertos no sólo para Na^+ y K^+, sino también para Cl^-. Es posible obtener una ecuación más general para V_m, siguiendo los pasos señalados antes, a partir de un circuito equivalente que incluye una vía de conductancia para Cl^- con su batería de Nernst asociada (Fig. 7-12):

$$V_m = \frac{(E_{Na} \times g_{Na}) + (E_K \times g_K) + (E_{Cl} \times g_{Cl})}{g_{Na} + g_K + g_{Cl}}. \qquad \textbf{(7-4)}$$

Esta ecuación es similar a la ecuación de Goldman presentada antes en este mismo capítulo. Como en esa ecuación, la contribución de V_m de cada batería iónica está ponderada en proporción a la conductancia de la membrana para ese ion en particular. En el límite, si la conductancia para un ion es mucho mayor que para los otros, V_m se aproximará al valor del potencial de Nernst de ese ion.

La contribución de los iones de Cl^- al potencial en reposo puede determinarse ahora mediante la comparación de V_m calculada sólo para los circuitos de Na^+ y K^+ (Fig. 7-11) y para los tres iones (Fig. 7-12). Para la mayoría de las células nerviosas, el valor de g_{Cl} está entre un cuarto y un medio del de g_K. Además, E_{Cl} está normalmente muy cerca de E_K, pero es ligeramente menos negativa. En el circuito de la Figura 7-12, los iones de Cl^- están distribuidos de forma pasiva a través de la membrana, de forma que E_{Cl} es igual al valor de V_m, que viene determinado por Na^+ y K^+. Obsérvese que si $E_{Cl} = V_m$ (−69 mV en este caso), ninguna corriente pasará a través de los canales de Cl^-. Si incluimos g_{Cl} y E_{Cl} de la Figura 7-12 en el cálculo de V_m, el valor calculado de ésta no difiere del de la Figura 7-11. Por otra parte, si Cl^- no estuviera distribuido de forma pasiva, sino transportado activamente fuera de la célula, entonces E_{Cl} sería más negativa que −69 mV. Si se añade la vía de Cl^- al cálculo, se desviará V_m hacia un valor ligeramente más negativo.

El circuito equivalente puede simplificarse aún más si se juntan las conductancias de todos los canales pasivos que contribuyen al potencial en reposo en una sola conductancia g_l y se sustituye la batería para cada canal de conductancia por una sola batería cuyo valor, E_l, es el previsto por la ecuación 7-4 (véase la Fig. 7-13). Esta simplificación resultará útil cuando estudiemos los efectos de los canales regulados en capítulos posteriores.

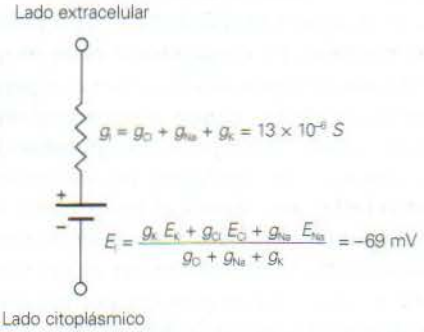


Figura 7-13. El complemento de los canales de reposo de Na^+, K^+ y Cl^- puede representarse por una sola conductancia y una sola batería equivalentes. En este circuito equivalente simplificado, la conductancia total de la membrana en reposo, $g_l = g_{Cl} + g_{Na} + g_K$ y la fuerza electromotora o batería (E_l) es el potencial en reposo previsto por la ecuación 7-4.

El modelo de circuito equivalente de la membrana está formado por baterías, conductores, un condensador y un generador de corriente

Al igual que sucede con los canales de reposo del K^+, los canales de reposo del Na^+ pueden representarse por un único conductor en serie con una sola batería, y lo mismo sucede con los canales de reposo de Cl^- (Fig. 7-8). Dado que los canales de K^+, Na^+ y Cl^- son los responsables de la mayor parte de la corriente iónica pasiva a través de la membrana en la célula en reposo, es posible calcular el potencial de reposo mediante la incorporación de estos tres canales a un circuito equivalente de una sola neurona.

Para crear este circuito no tenemos más que conectar en sus dos extremos los elementos que representan cada tipo de canal con los que representan el líquido extracelular y el citoplasma. El líquido extracelular y el citoplasma son excelentes conductores porque tienen un área de sección transversal relativamente grande y muchos iones disponibles para transportar carga. Ambos pueden conectarse mediante un *cortocircuito*, es decir, un conductor de resistencia cero (Fig. 7-9).

Puede corregirse que el circuito equivalente de la neurona sea más preciso mediante la adición de un generador de corriente. Como se ha descrito antes en este mismo capítulo, los flujos estables de iones de Na^+ y K^+ a través de los canales de membrana pasivos están compensados exactamente por flujos iónicos activos arrastrados por la bomba de Na^+-K^+, que extrae tres iones de Na^+ de la célula por cada dos iones de K^+ que bombea a su interior. Esta bomba electrógena, que depende del ATP y que es la que mantiene las baterías iónicas cargadas, puede ser incorporada al circuito equivalente en la forma de un generador de corriente (Fig. 7-10).

Por último, es posible completar el circuito equivalente de la neurona mediante la incorporación de su *capacitancia*, que es la tercera propiedad eléctrica pasiva importante de la neurona. La capacitancia es la propiedad de un no conductor eléctrico (un aislante) que permite el almacenamiento de carga cuando se mantiene una diferencia de potencial entre las superficies opuestas del mismo. Para la neurona, el no conductor (o condensador) es la membrana celular, que separa el citoplasma del líquido extracelular, medios que son muy buenos conductores. En un sentido estricto, la membrana es un condensador incompleto, ya que está atravesada por los canales iónicos. Sin embargo, dado que la densidad de éstos es baja, la parte aislante de la membrana, es decir, la bicapa lipídica, ocupa al menos 100 veces el área de todos los canales iónicos juntos. La capacitancia de la membrana está incluida en el circuito equivalente de la Figura 7-10.

La diferencia de potencial eléctrico a través de un condensador V, viene expresada por la ecuación:

$$V = Q/C,$$

donde Q es el exceso de cargas positivas o negativas a cada lado del condensador y C la capacitancia. Esta última se mide en faradios, F, y una separación de carga de 1 culombio a través de un condensador de 1 faradio produce una diferencia de potencial de 1 voltio.

Un valor típico de capacitancia de membrana para una célula nerviosa es de cerca de 1 $\mu F/cm^2$ de área de membrana. El exceso de cargas positivas y negativas separadas por la membrana de un cuerpo celular esférico con un diámetro de 50 μm y un potencial de reposo de −60 mV es de 29×10^6 iones. Aunque esta cifra puede parecer grande, no representa más que una mínima fracción (1/200 000) del número total de cargas positivas o negativas en solución en el interior del citoplasma. La mayor parte del citoplasma y del líquido extracelular es neutra desde el punto de vista eléctrico.

En el Recuadro 7-2 se muestra el modo de empleo del modelo de circuito equivalente de la neurona para analizar las propiedades de ésta de manera cuantitativa.

Resumen

La bicapa lipídica, que es prácticamente impermeable a los iones, es un aislante que separa dos soluciones conductoras, el citoplasma y el líquido extracelular. Los iones no pueden atravesar esta bicapa más que pasando a través de los canales iónicos de la membrana celular. Cuando la célula está en reposo, los flujos iónicos pasivos hacia dentro y fuera de la célula están equilibrados, de forma que la separación de carga a través de la membrana se mantiene constante y el potencial de membrana permanece en su valor de reposo.

El valor del potencial de membrana en reposo en las células nerviosas viene determinado en primer lugar por los canales de reposo específicos para K^+, Cl^- y Na^+. En general, el potencial de membrana estará más cerca del potencial de equilibrio (de Nernst) del ion (o los iones) que tenga la mayor permeabilidad de membrana. La permeabilidad para una clase de ion es proporcional al número de canales abiertos que permiten el paso de ese ion.

En reposo, el potencial de membrana está cerca del potencial de Nernst para el K^+, que es el ion para el que la membrana es más permeable. Sin embargo, la membrana también es algo permeable para el Na^+, y por lo tanto un flujo hacia dentro de Na^+ arrastra el potencial de membrana ligeramente positivo hacia el potencial de Nernst de K^+. A este potencial, las fuerzas de arrastre eléctrica y química que actúan sobre el K^+ ya no están en equilibrio, de forma que el K^+ se difunde fuera de la célula. Estos dos flujos pasivos están contrarrestados cada uno de ellos por flujos activos arrastrados por la bomba de Na^+-K^+.

El cloruro es activado de manera activa fuera de algunas células, pero no de todas. Cuando no lo es, está distribuido de forma pasiva de tal manera que se encuentra en equilibrio fuera y dentro de la célula. En la mayoría de

las condiciones fisiológicas, la concentración de Na^+, K^+ y Cl^- dentro y fuera de la célula es en su mayor parte constante. Durante el proceso de envío de señales, los cambios del potencial de membrana (potenciales de acción, potenciales sinápticos y potenciales de receptor) están causados por modificaciones sustanciales de la permeabilidad relativa de la membrana para estos tres iones, y no por variaciones de la concentración total de los iones, que son insignificantes. Estos cambios de permeabilidad, causados por la apertura de canales iónicos regulados, modifican la separación de carga neta a través de la membrana.

John Koester
Steven A. Siegelbaum

Lecturas seleccionadas

Finkelstein A, Mauro A. 1977. Physical principles and formalisms of electrical excitability. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 161-213. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hille B. 1992. *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Hodgkin AL. 1992. *Chance and Design*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Referencias

Bernstein J. [1902] 1979. Investigations on the thermodynamics of bioelectric currents. Pflügers Arch 92:521-562. Translated in: GR Kepner (ed). *Cell Membrane Permeability and Transport*, pp. 184-210. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross.

Goldman DE. 1943. Potential, impedance, and rectification in membranes. J Gen Physiol 27:37-60.

Hodgkin AL, Katz B. 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol (Lond) 108:37-77.

Nernst W. [1888] 1979. On the kinetics of substances in solution. Z Physik Chem. 2:613-622, 634-637. Translated in: GR Kepner (ed). *Cell Membrane Permeability and Transport*, pp. 174-183. Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross.

Orkand RK. 1977. Glial cells. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 2, pp. 855-875. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW (eds). 1999. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 6th ed, Philadelphia: Lippincott-Raven.

8

Transmisión local de señales: propiedades eléctricas pasivas de la neurona

La resistencia a la entrada de corriente determina la magnitud de los cambios pasivos del potencial de membrana

La capacitancia de la membrana prolonga la duración temporal de las señales eléctricas

La resistencia de la membrana y el axoplasma afecta a la eficiencia de la conducción de las señales

Los axones grandes son más fáciles de excitar por estímulos de corriente extracelulares que los pequeños

Las propiedades pasivas de la membrana y el diámetro del axón afectan a la velocidad de propagación del potencial de acción

Resumen

TODAS LAS CÉLULAS DEL ORGANISMO tienen un potencial de membrana, pero sólo las neuronas (y las células musculares) generan señales eléctricas que pueden ser conducidas rápidamente a largas distancias. En el capítulo anterior vimos cómo estas señales eléctricas son generadas por el flujo de iones que traspasa la membrana celular a través de canales iónicos especializados, y la forma de calcular el potencial de membrana teórico para cualquier combinación de gradientes de concentración iónica y de permeabilidades de membrana mediante el empleo de la ecuación de Goldman.

Esta descripción no aporta, sin embargo, ninguna información sobre los *cambios* del potencial de membrana en respuesta a un estímulo, ya que la ecuación de Goldman no se aplica más que al estado de equilibrio, en el que no hay cambios de voltaje. Durante la transmisión de señales, cuando la neurona genera potenciales de acción, sinápticos o de generador sensitivo, en respuesta a un estímulo, el voltaje de la membrana varía constantemente. ¿Qué es lo que determina la velocidad de variación del potencial? ¿Una breve corriente sináptica producirá siempre un cambio de potencial similar, sea cual sea el tamaño de la célula postsináptica? ¿Qué determina si el estímulo producirá o no un potencial de acción?

Aquí estudiaremos la forma en la que las propiedades eléctricas pasivas y la geometría de la neurona, que son relativamente constantes, afectan a la transmisión celular de señales eléctricas. En el capítulo siguiente nos ocuparemos de la forma en la que las propiedades de los canales iónicos que generan las corrientes iónicas activas ayudan también a determinar los cambios del potencial de membrana.

Las neuronas tienen tres propiedades eléctricas pasivas que son importantes para la transmisión de señales eléctricas: la resistencia de la membrana en reposo, la capacitancia de la membrana y la resistencia axial intracelular a lo largo de los axones y las dendritas. Como estos elementos son los que proporcionan la vía de retorno para completar el circuito eléctrico cuando las corrientes activas fluyen hacia dentro o fuera de la célula, también son los que determinan el tiempo y la amplitud del cambio de potencial sináptico generado por la corriente sináptica. También determinan si un potencial sináptico generado en una dendrita inducirá a una despolarización subliminar en la zona de descarga del cono axónico. Y además, las propiedades pasivas influyen también en la velocidad con la que se conduce un potencial de acción.

La resistencia a la entrada de corriente determina la magnitud de los cambios pasivos del potencial de membrana

La diferencia entre los efectos de las propiedades pasivas y activas de las neuronas puede demostrarse mediante la

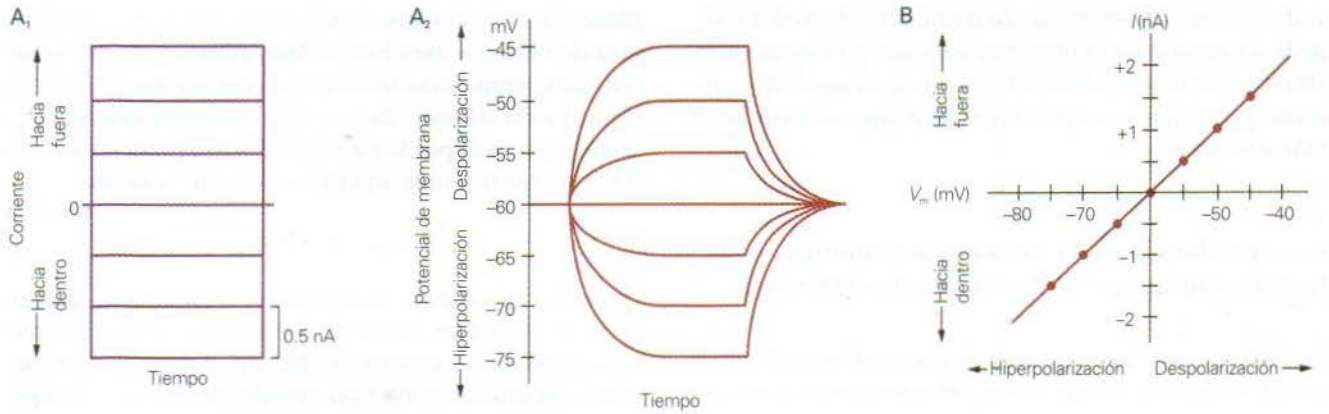


Figura 8-1. Relaciones entre corriente y voltaje. Si se envían pulsaciones de corriente subliminares, graduadas, hacia dentro y hacia fuera de una célula, es posible determinar la relación entre la corriente inyectada en la célula y los cambios que se producen en el potencial de membrana, V_m.

A. El aumento de las pulsaciones de corriente hacia fuera o hacia dentro (A_1) produce cambios proporcionales y simétricos en V_m (A_2). Obsérvese que el potencial cambia más lentamente que las pulsaciones sucesivas de corriente.

B. Se obtiene una curva *I-V* representando en una gráfica el voltaje en estado estable y la corriente inyectada. La pendiente de la curva *I-V* define la resistencia de la neurona a la entrada de corriente. La curva *I-V* que se muestra aquí es lineal; V_m cambia en 10 mV para cada variación de 1 nA de la corriente, es decir, que ofrece una resistencia de 10 mV/1 nA, o sea, de $10 \times 10^6\ \Omega$ (10 MΩ).

inyección de pulsaciones de corriente en el cuerpo celular (véase el Recuadro 7-1). Si se inyecta una carga negativa a través de un electrodo se aumenta la separación de carga a través de la membrana, lo que determina que el potencial de membrana se vuelva más negativo, o hiperpolarizado. Cuanto mayor sea la corriente negativa, mayor será la hiperpolarización. En la mayoría de las neuronas existe una relación lineal entre el tamaño de la corriente negativa y la hiperpolarización en estado estable (Figura 8-1). La relación entre corriente y voltaje define una resistencia, R_{en}, la *resistencia a la entrada* en la neurona.

De igual forma, cuando se inyecta una carga positiva en la célula y se produce una despolarización, la neurona se comporta como una simple resistencia, pero sólo para unos valores de voltaje limitados. Una corriente positiva suficientemente grande producirá una despolarización que superará el umbral, o punto en el que la neurona genera un potencial de acción. Cuando esto sucede, la neurona ya no se sigue comportando como una sencilla resistencia, debido a las propiedades especiales de sus canales sensibles al voltaje, que se estudiarán en el Capítulo 9. Además, una gran parte del comportamiento de la neurona entre los voltajes hiperpolarizantes y los despolarizantes por debajo del umbral puede explicarse mediante sencillos circuitos equivalentes formados por resistencias, condensadores y baterías.

La resistencia de la célula a la entrada de corriente determina el grado de despolarización de aquélla en respuesta a una corriente estable. La magnitud de la despolarización, ΔV, viene dada por la ley de Ohm:

$$\Delta V = I \times R_{en},$$

Por lo tanto, de dos neuronas que reciben una idéntica corriente sináptica de entrada, la célula que tenga la mayor resistencia a la entrada mostrará el mayor cambio de voltaje de membrana. Para una neurona esférica ideal sin prolongaciones, la resistencia a la entrada de corriente depende tanto de la densidad de los canales iónicos de reposo de la membrana (es decir, del número de canales por unidad de área de membrana) como del tamaño de la célula. Cuanto mayor sea la neurona, tanto mayor será el área de la superficie de la membrana y tanto menor será la resistencia a la entrada de corriente, ya que habrá más canales de reposo para conducir iones.

Para comparar las propiedades de la membrana en neuronas de diferentes tamaños, los electrofisiólogos a menudo utilizan la resistencia de una unidad de área de membrana, la llamada *resistencia específica de membrana*, R_m, medida en unidades de $\Omega \cdot cm^2$. Esta resistencia específica de membrana no depende más que de la densidad de los canales iónicos de reposo (es decir, del número de canales por centímetro cuadrado) y de su conductancia.

Para obtener la resistencia total de la célula a la entrada de corriente, *dividimos* la resistencia específica de membrana por el área de la membrana de la célula, ya que cuanto mayor sea aquélla, menor será la resistencia. Para la neurona esférica, obtendremos:

$$R_{en} = R_m / 4\pi a^2,$$

en la que a es el radio de la neurona. Así, pues, para una célula esférica, la resistencia a la entrada de corriente es inversamente proporcional al cuadrado del radio. Para una neurona real con extensiones en forma de dendritas

y de axones, la resistencia a la entrada también depende de la resistencia de la membrana de sus prolongaciones, así como de la resistencia citoplásmica intracelular entre el cuerpo celular y sus prolongaciones (que se estudiarán más adelante).

La capacitancia de la membrana prolonga la duración temporal de las señales eléctricas

En la Figura 8-1, la magnitud de los cambios del voltaje celular en estado de equilibrio como respuesta a una corriente subliminar recuerda el comportamiento de una simple resistencia, pero la duración *temporal* no lo hace así. Una verdadera resistencia responde a una modificación gradual de la corriente con un cambio gradual similar del voltaje, pero la célula de la Figura 8-1 muestra una respuesta del voltaje que aumenta y disminuye más lentamente que el cambio gradual de la corriente. Esta propiedad de la membrana se debe a su *capacitancia*.

Para comprender cómo la capacitancia reduce la respuesta del voltaje, es preciso recordar que el voltaje a través de un condensador es proporcional a la carga almacenada en éste:

$$V = Q/C,$$

en la que Q es la carga en culombios y C la capacitancia en faradios. Para alterar el voltaje, debe añadirse o retirarse carga del condensador:

$$\Delta V = \Delta Q/C.$$

El cambio de carga (ΔQ) es el resultado del flujo de corriente a través del condensador (I_c). Como la corriente es el flujo de carga por unidad de tiempo ($I_c = \Delta Q/\Delta t$), podemos calcular el cambio de voltaje a través de un condensador como una función de la corriente y del tiempo durante el cual fluye la corriente (Δt):

$$\Delta V = I_c \cdot \Delta t/C. \qquad (8\text{-}1)$$

La magnitud del cambio de voltaje a través de un condensador en respuesta a una pulsación de corriente depende de la duración de la corriente, ya que se precisa tiempo para que se deposite y se elimine la carga en las placas del condensador.

La capacitancia es directamente proporcional al área de las placas del condensador. Cuanto mayor sea el área de un condensador, más carga almacenará aquél para una diferencia de potencial dada. El valor de la capacitancia también depende del medio de aislamiento y de la distancia entre las dos placas del condensador. Como todas las membranas biológicas están compuestas por bicapas lipídicas con propiedades de aislamiento similar, que proporcionan una separación parecida entre las dos placas (4 nm), la capacitancia específica por unidad de área de todas las membranas biológicas, C_m, tiene el mismo valor, aproximadamente 1 $\mu F/cm^2$ de membrana. La capacitancia de entrada total de una célula esférica, C_{en}, viene expresada por lo tanto, por la capacitancia por unidad de área multiplicada por el área de la célula:

$$C_{en} = C_m(4\pi a^2).$$

Como la capacitancia aumenta con el tamaño de la célula, se precisa más carga, y por lo tanto más corriente, para producir el mismo cambio del potencial de membrana en una neurona más grande que en una más pequeña.

Según la ecuación 8-1, el voltaje a través de un condensador sigue aumentando con el tiempo mientras se aplique una pulsación de corriente. Pero en las neuronas el voltaje se nivela al cabo de algún tiempo (Fig. 8-1) porque la membrana de una neurona actúa como una resistencia (debido a sus canales conductores de iones) y un condensador (debido a la bicapa fosfolipídica doble) en paralelo.

En el circuito equivalente expuesto en el Capítulo 7 como modelo del flujo de corriente en la neurona, hemos representado la resistencia y la capacitancia en paralelo, ya que la corriente que atraviesa la membrana puede fluir tanto a través de los canales iónicos (la vía de resistencia) como del condensador (Fig. 8-2). La corriente de resistencia que es transportada por los iones que fluyen a través de la membrana por los canales iónicos (por ejemplo, los iones de Na^+ que pasan por los canales de Na^+ de

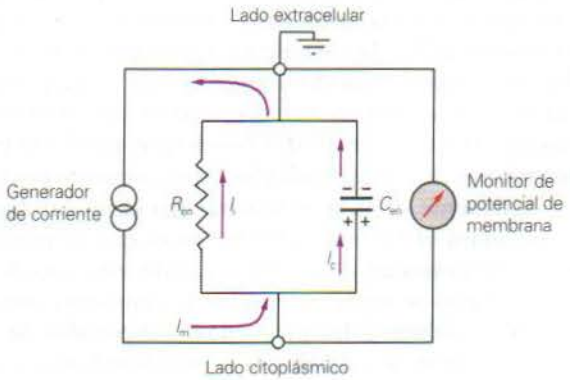


Figura 8-2. Para examinar los efectos de la capacitancia de la membrana (C_{en}) sobre la velocidad de cambio del potencial de membrana en respuesta al flujo de corriente se emplea un circuito eléctrico equivalente simplificado. Todos los canales iónicos de reposo se juntan en un solo elemento (R_{en}). No se han incluido las baterías que representan las fuerzas electromotoras generadas por difusión iónica porque no afectan más que al valor absoluto del potencial de membrana, y no a la velocidad del cambio. Este circuito equivalente representa la estructura experimental mostrada en el Recuadro 7-1 (Fig. 7-2C), en el que se han conectado pares de electrodos al generador de corriente y al monitor del potencial de membrana.

la parte externa a la interna de la célula) recibe el nombre de *corriente de membrana iónica*. La corriente transportada por los iones que cambian la carga neta almacenada en la membrana recibe el nombre de *corriente de membrana capacitiva*. Una corriente capacitiva hacia fuera, por ejemplo, añade cargas positivas al interior de la membrana y elimina un número igual de cargas positivas del exterior de aquélla. La corriente total que cruza la membrana, I_m, vendrá expresada por la suma de la corriente iónica (I_i) y la corriente capacitiva.

$$I_m = I_i + I_c. \tag{8-2}$$

La capacitancia de la membrana tiene como efecto una reducción de la velocidad a la que cambia el potencial de membrana en respuesta a una pulsación de corriente. Si la membrana sólo tiene propiedades de resistencia, una pulsación gradual de corriente hacia fuera que pase a través suyo cambiará el potencial de membrana de forma instantánea. Por otra parte, si la membrana sólo tiene propiedades capacitivas, el potencial de membrana cambiará de forma lineal con el tiempo en respuesta a la misma pulsación gradual de la corriente. Como la membrana tiene *ambas* propiedades —la capacitiva y la de resistencia— en paralelo, la variación real del potencial de membrana combina rasgos de las dos respuestas puras. La pendiente inicial de la relación entre V_m y el tiempo refleja un elemento puramente capacitivo, mientras que la pendiente final y la amplitud reflejan un elemento puro de resistencia (Fig. 8-3).

Ahora ya es fácil explicar por qué un cambio gradual de la corriente produce la onda de voltaje que asciende lentamente de la Figura 8-3. Dado que la resistencia y la capacitancia de la membrana están en paralelo, el voltaje a través de cada elemento debe ser siempre el mismo e igual al potencial de membrana. Admitamos que el potencial de membrana parte de 0 mV y que en el momento $t = 0$ se aplica una pulsación de corriente despolarizante con un generador de corriente de una magnitud I_m. Al principio, el voltaje a través de la resistencia y del condensador es en ambos igual a 0 mV. Como la corriente iónica a través de la resistencia viene dada por la ley de Ohm ($I_i = V/R_{en}$), al principio no habrá ningún flujo de corriente a través del reóstato (ya que V parte de 0 mV) y toda la corriente fluirá a través del condensador (es decir, que $I_c = I_m$). Como resultado de la gran corriente capacitiva inicial, el potencial a través del condensador, y por lo tanto el potencial de membrana, se volverá rápidamente más positivo.

Según aumenta V_m, la diferencia de voltaje a ambos lados de la membrana empieza a transportar corriente a través de la resistencia de aquélla. Según atraviesa la membrana, el voltaje se vuelve más positivo y hay más corriente que fluye a través de la resistencia y menos a través del condensador, ya que I_c más I_i es constante (e igual a I_m). Según la ley de Ohm, este voltaje corresponde

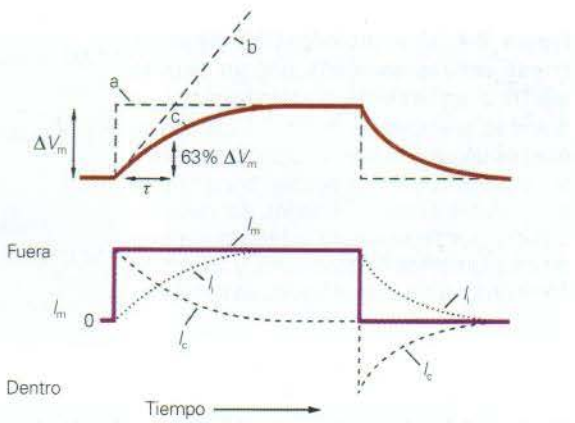


Figura 8-3. La capacitancia de la membrana reduce la velocidad de cambio del potencial de membrana. La respuesta del potencial de membrana (ΔV_m) a una pulsación gradual de corriente se muestra en el **gráfico superior.** La forma real de la respuesta (**línea roja C**) combina las propiedades de un elemento puramente resistivo (**linea de trazos a**) y otro puramente capacitivo (**línea de trazos b**). El **gráfico inferior** muestra la corriente total de membrana (I_m) y sus componentes iónico (I_i) y capacitivo (I_c) ($I_m = I_i + I_c$), en relación con la pulsación de corriente. El tiempo que tarda en alcanzarse el 63 % del voltaje final define la constante temporal de la membrana, τ. Las constantes temporales de las diferentes neuronas oscilan normalmente entre 20 y 50 ms.

a $V_m = I_m \cdot R_{en}$. En este momento la corriente capacitiva es cero y, según la Ecuación 8-1, el potencial de membrana ya no cambia más. Una vez que se ha desconectado la corriente, la corriente de membrana total I_m es igual a cero, de forma que la corriente iónica positiva que fluye a través de la resistencia debe volver a la célula en forma de corriente capacitiva igual y opuesta, es decir, que $I_i = -I_c$. Sin aplicación de corriente, la carga del condensador se disipa fluyendo en bucle alrededor del circuito a través de la vía de resistencia, y el potencial de membrana vuelve a cero.

La fase de ascenso del cambio de potencial puede describirse con la siguiente ecuación:

$$\Delta V_m(t) = I_m R_{en}(1 - e^{-t/\tau}), \tag{8-3}$$

en la que e, que tiene un valor cercano a 2.72, es la base del sistema de logaritmos naturales, y τ es la *constante temporal de la membrana*, el producto de la resistencia a la entrada de corriente por la capacitancia de la membrana ($R_{en}C_{en}$). La constante temporal puede medirse experimentalmente (Figura 8-3) y corresponde al tiempo que tarda el potencial de membrana en elevarse a $(1 - 1/e)$, es decir, a cerca del 63 % de su valor en estado estable. Tendremos que volver a la constante temporal cuando nos ocupemos de la suma temporal de las entradas sinápticas a una célula, en el Capítulo 12.

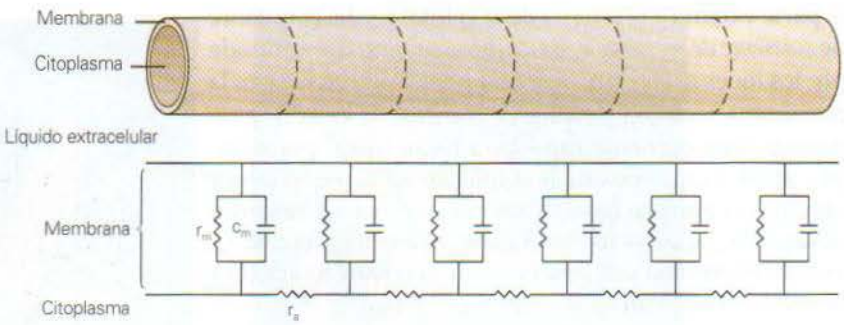


Figura 8-4. Una prolongación neuronal puede ser representada por un circuito eléctrico equivalente. La prolongación se divide en unidades de longitud. Cada una de ellas es un circuito con su propia resistencia (r_m) y capacitancia (c_m) de membrana. Todos los circuitos están conectados por resistencias (r_a) que representan la resistencia axial de los segmentos de citoplasma, y un circuito corto que representa el líquido extracelular.

La resistencia de la membrana y el axoplasma afecta a la eficiencia de la conducción de las señales

Hasta el momento no hemos tenido en cuenta más que los efectos de las propiedades pasivas de las neuronas sobre la transmisión de señales dentro del cuerpo celular. Como el soma de la neurona puede ser considerado aproximadamente como una simple esfera, el efecto de la distancia sobre la propagación de una señal carece de importancia. Sin embargo, en la transmisión de señales eléctricas a lo largo de dendritas, axones y fibras musculares, una señal de voltaje inferior al umbral disminuye de amplitud con su distancia del sitio de inicio. Para comprender cómo se produce esta atenuación, tendremos que necesitar de nuevo un circuito equivalente que nos muestre cómo la geometría de una neurona influye en la distribución del flujo de corriente.

Los potenciales sinápticos que se originan en las dendritas son conducidos a lo largo de ellas hacia el cuerpo celular y la zona desencadenante. El núcleo citoplásmico de una dendrita ofrece una resistencia significativa al flujo longitudinal de corriente, debido a que su área transversal es relativamente pequeña y a que los iones que fluyen dendrita abajo entran en colisión con otras moléculas. Cuanto mayor sea la longitud del citoplasma mayor será la resistencia, ya que los iones experimentan más colisiones cuanto más tiempo llevan viajando. Y al contrario, cuanto mayor sea el diámetro de ese citoplasma menor será la resistencia en una longitud dada, ya que el número de transportadores de carga en cualquier sección transversal de la dendrita aumenta con el diámetro de su citoplasma.

Si se inyecta una corriente en un punto de la dendrita ¿de qué forma cambiará el potencial de membrana con la distancia a lo largo de aquélla? Para simplificar, tomemos la variación del potencial de membrana con la distancia cuando una pulsación de corriente de amplitud constante lleva aplicada cierto tiempo ($t \ggg \tau$). En esas condiciones, el potencial de membrana habrá alcanzado un valor estable, de forma que la corriente capacitiva será cero. Cuando $I_c = 0$, toda la corriente de la membrana es iónica ($I_m = I_i$). La variación del potencial con la distancia depende, pues, tan sólo de los valores relativos de la *resistencia de la membrana*, r_m (unidades de $\Omega \cdot$ cm) y la *resistencia axial*, r_a (unidades de Ω/cm), por unidad de longitud de la dendrita.

La corriente inyectada sigue varios trayectos paralelos a través de sucesivos cilindros de membrana, a lo largo de toda la prolongación celular (Fig. 8-5). Cada uno de esos trayectos de la corriente está formado por dos componentes resistivos en serie: la resistencia axial total, r_x y la resistencia de la membrana, r_m, de cada unidad cilíndrica de membrana. Para cada vía de flujo hacia fuera, la resistencia axial total es la que hay entre el sitio de inyección de la corriente y el de la vía de salida. Como se añaden resistencias en serie, $r_x = r_a x$, en la que x es la distancia a lo largo de la dendrita a partir del sitio de inyección de la corriente. La resistencia de la membrana, r_m, tiene el mismo valor en cada vía de flujo de salida a lo largo de la prolongación celular.

Hay más corriente a través del cilindro de membrana cerca del sitio de la inyección que en regiones más distantes, porque la corriente tiende siempre a seguir la vía de menor resistencia, y la resistencia axial total, r_x, aumenta con la distancia desde el sitio de la inyección (Fig. 8-5). Como $V_m = I_m r_m$, el cambio del potencial de membrana producido por la corriente a través del cilindro de membrana en la posición x, $\Delta V_m(x)$, se vuelve menor con la distancia dendrita abajo a partir del electrodo de corriente. Esta reducción con la distancia es exponencial (Fig. 8-5) y se expresa por

$$\Delta V(x) = \Delta V_0 \, e^{-x/\lambda},$$

en la que λ es la *constante de longitud* de la membrana, x la distancia desde el sitio de inyección de la corriente y ΔV_0 el cambio del potencial de membrana producido por el flujo de corriente en el sitio de su inyección ($x = 0$). La constante de longitud, λ, se define como la distancia a lo largo de la dentrita hasta el sitio en el que ΔV_m ha disminuido a $1/e$, o al 37 % de su valor inicial (Fig. 8-5), y se determina de la manera siguiente:

$$\lambda = \sqrt{(r_m / r_a)}.$$

Cuanto mayor sea el aislamiento de la membrana (es decir, cuanto mayor sea r_m) y mejores las propiedades de conducción de la parte interna (es decir, cuanto menor sea r_a), tanto mayor será la constante de longitud de la dendrita. Es decir, que la corriente es capaz de propagarse más lejos a lo largo del núcleo conductivo interno de la dendrita antes de escapar a través de la membrana.

Para comprender de qué forma la geometría neuronal afecta a la transmisión de las señales, será útil analizar primero de qué forma el diámetro de una prolongación celular afecta a r_m y a r_a. Tanto r_m como r_a son medidas de resistencia que se aplican a un segmento de 1 cm de una prolongación neuronal individual con un determinado radio a. La resistencia axial de una prolongación neuronal depende de las propiedades resistivas intrínsecas del citoplasma, expresadas como resistencia específica, ρ, de un cubo de citoplasma de 1 cm^3 (en unidades de $\Omega \cdot cm$), y el área del corte transversal de la prolongación, que determina el volumen total de una unidad de longitud de la misma, y con ello el número de transportadores de carga. Así, pues, r_a se obtiene mediante la ecuación siguiente:

$$r_a = \rho / \pi a^2, \qquad (8\text{-}4)$$

y r_a tiene las unidades requeridas de $\Omega \cdot cm$. El diámetro de la prolongación también afecta a r_m, ya que el número total de canales por unidad de longitud de membrana es directamente proporcional tanto a la densidad de aquéllos (número de canales por unidad de superficie) como al área de la membrana. Como r_m está en proporción inversa al número total de canales por unidad de longitud de membrana y el área de una unidad de longitud del cilindro depende de la circunferencia, r_m puede obtenerse mediante la fórmula

$$r_m = R_m / 2\pi a \qquad (8\text{-}5)$$

en la que R_m es la resistencia específica por unidad de superficie de membrana (unidades de $\Omega \cdot cm^2$) y r_m tiene las unidades de $\Omega \cdot cm$.

Las prolongaciones neuronales varían mucho en cuanto a su diámetro, desde 1 mm en el axón gigante del calamar hasta 1 μm en las finas ramas dendríticas del cerebro de los mamíferos. Estas variaciones de diámetro controlan la eficiencia de la transmisión de señales neuronales, ya que el diámetro determina la constante de longitud. Para prolongaciones con propiedades intrínsecas similares (es decir, con valores similares de R_m y ρ), cuanto mayor sea el diámetro de la prolongación (dendrita o axón), tanto mayor será la constante de longitud, ya que r_m / r_a está en proporción directa al radio (ecuaciones 8-4 y 8-5). Así, pues, la constante de longitud se expresa en relación con las propiedades intrínsecas (invariantes de tamaño) R_m y ρ, según la fórmula siguiente:

$$\lambda = \sqrt{\frac{R_m}{\rho} \cdot \frac{a}{2}}.$$

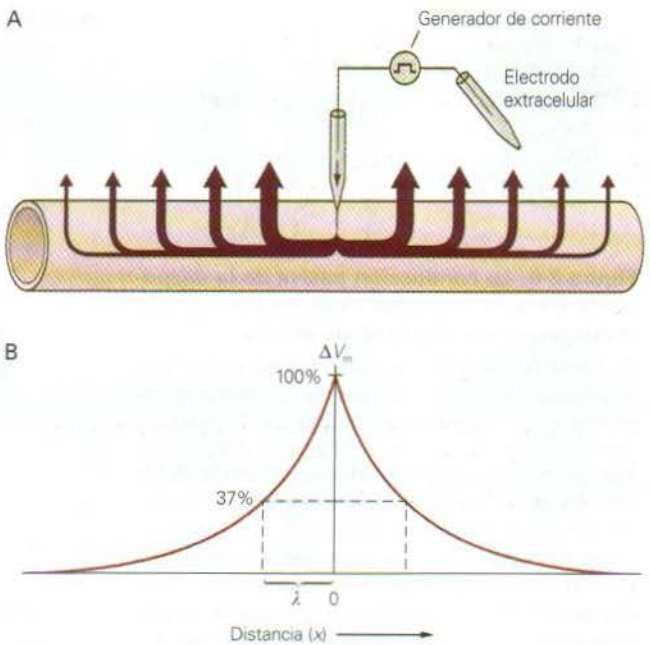


Figura 8-5. La respuesta de voltaje en una prolongación neuronal pasiva disminuye con la distancia, debido a la conducción electrónica. La corriente inyectada en una prolongación neuronal por un microelectrodo sigue la vía de menor resistencia hacia el electrodo de retorno en el líquido extracelular (**A**). El grosor de las flechas representa la densidad de la corriente en cualquier punto de la membrana a lo largo de la prolongación. En esas condiciones, el cambio de V_m disminuye de forma exponencial con la distancia desde el sitio de la inyección de corriente (**B**). La distancia a la cual ΔV_m ha disminuido al 37 % de su valor en el punto de entrada de la corriente define la constante de longitud, λ.

Es decir, que la constante de longitud es proporcional a la raíz cuadrada del radio (o del diámetro) de una prolongación celular. Por lo tanto, los axones y las dendritas más gruesos tendrán una constante de longitud mayor que los más estrechos, y en consecuencia transmitirán las señales electrotónicas a mayores distancias. Los valores típicos de las constantes de longitud neuronal oscilan entre 0.1 y 1.0 mm.

La constante de longitud es una medida de la eficiencia de la propagación pasiva de los cambios de voltaje a lo largo de la neurona, o *conducción electrotónica*. La eficiencia de esta conducción electrotónica tiene dos efectos importantes sobre la función neuronal. En primer lugar influye en la *suma espacial*, proceso por el cual los potenciales sinápticos generados en diferentes regiones de la neurona se suman en la zona desencadenante, que es el componente de la neurona donde se toman las decisiones (véase el Capítulo 12).

En segundo lugar, la conducción electrotónica es un factor de la *propagación* del potencial de acción. Una vez que la membrana ha sido despolarizada más allá del umbral en cualquier punto del axón, se genera un potencial

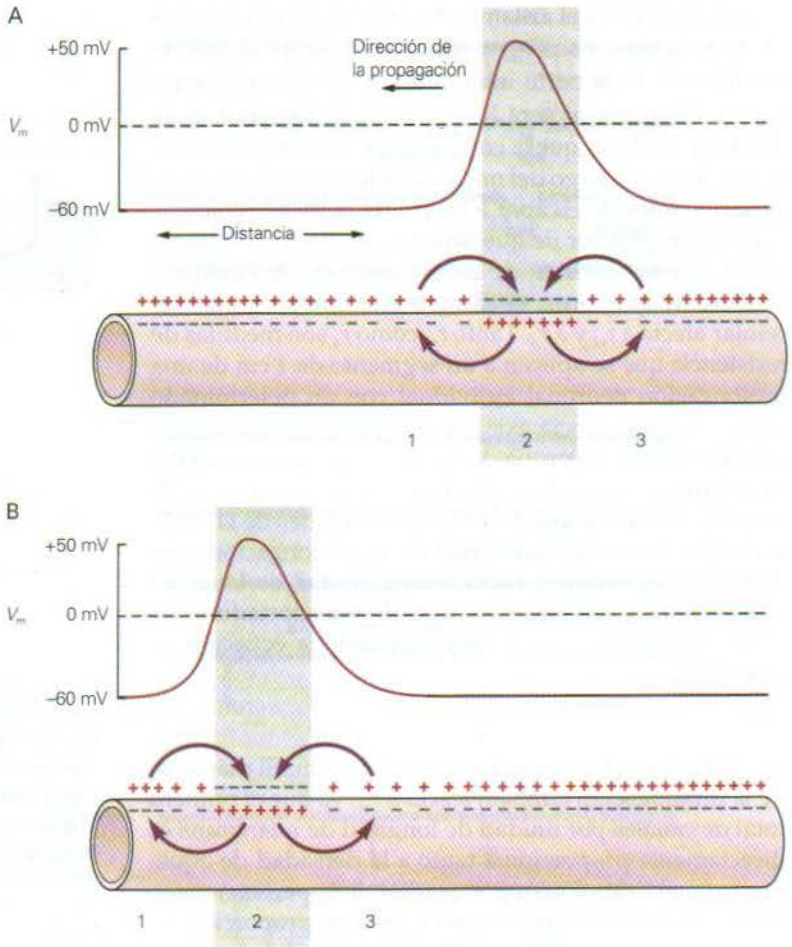


Figura 8-6. La conducción pasiva de la despolarización a lo largo del axón contribuye a la propagación del potencial de acción.

A. Onda formada por un potencial de acción que se propaga de derecha a izquierda. La diferencia de potencial a lo largo del axón crea un flujo de corriente en circuito local que extiende la despolarización de forma pasiva desde la región activa (**2**) a la inactiva tanto *por delante* del potencial de acción (**1**) como *por detrás* del mismo (**3**). Sin embargo, como hay un aumento de g_K inmediatamente después del potencial de acción (véase el Capítulo 9), la creación de carga positiva a lo largo de la cara interna de la membrana en el área **3** está más que equilibrada por el flujo de salida local de K^+, lo que permite que esta región de la membrana se repolarice.

B. Poco después, la forma de la onda y la distribución de la corriente se ha desplazado axón abajo, y el proceso se repite.

de acción en esa región, en respuesta a la apertura de los canales de Na^+ sensibles al voltaje (véase el Capítulo 9). Esta despolarización local se propaga electrotónicamente axón abajo, y hace que la región adyacente de la membrana alcance el umbral para generar un potencial de acción (Fig. 8-6). Así, la despolarización se propaga a lo largo del axón por el flujo de corriente de «circuito local» que resulta de la diferencia de potencial entre las regiones activas e inactivas de la membrana del axón. En células con constantes de longitud más largas, la corriente de circuito local tiene una propagación mayor y por ello el potencial de acción se propaga en ellas con mayor rapidez.

Los axones grandes son más fáciles de excitar por estímulos de corriente extracelulares que los pequeños

En la exploración de un paciente neurológico para descartar alguna enfermedad de los nervios periféricos, a menudo se estimula el nervio mediante el paso de una corriente entre un par de electrodos extracelulares colocados sobre el mismo, y el conjunto de potenciales de acción resultantes (el *potencial de acción compuesto)* es registrado a lo largo del nervio por un segundo par de electrodos que registran voltajes. En esta situación, el número total de axones que generan potenciales de acción varía con la amplitud de la pulsación de corriente.

Para llevar una célula hasta su umbral, la corriente debe pasar a través de la membrana celular. En la vecindad del electrodo positivo, la corriente fluye a través de la membrana al interior del axón. A continuación fluye a lo largo del núcleo axoplásmico, y finalmente sale a través de regiones más distantes de la membrana al segundo electrodo (negativo), situado en el líquido extracelular. Para cualquier axón dado, la mayoría de la corriente de estimulación evita la fibra, avanzando en su lugar a través de otros axones o de la vía de baja resistencia proporcionada por el líquido extracelular. Los axones en los que la corriente puede penetrar con mayor facilidad son los más excitables.

En general, los axones con el diámetro más grande tienen el umbral más bajo para la corriente extracelular. Cuanto mayor sea el diámetro del axón, menor será la resistencia axial al flujo de la corriente longitudinal, de-

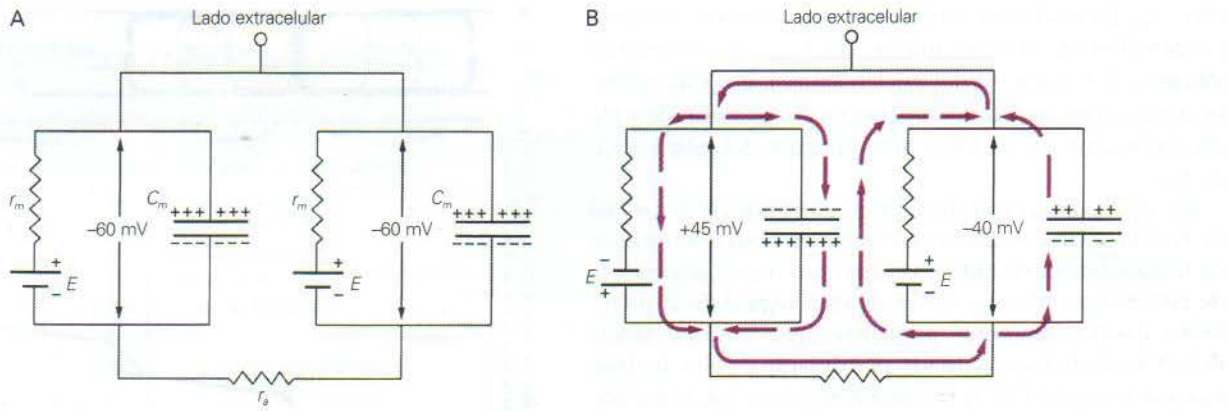


Figura 8-7. La resistencia axial y la capacitancia de la membrana limitan la velocidad de expansión de la despolarización durante el potencial de acción.

A. El circuito eléctrico equivalente representa dos segmentos adyacentes de la membrana en reposo de un axón conectada por un segmento de axoplasma (r_a).

B. Un potencial de acción se extiende desde el segmento de membrana a la **izquierda** hasta el segmento a la **derecha.** Las líneas de color púrpura indican las vías del flujo de corriente.

bido al mayor número de transportadores (iones) de carga intracelular por unidad de longitud del axón. Por ello, en el axón más grande penetra una mayor fracción de corriente total, por lo que se despolariza con mayor eficiencia que un axón más pequeño. Por estas razones, los axones mayores son reclutados para valores de corriente bajos, mientras que los axones de diámetro más pequeño no lo son más que para corrientes relativamente mayores.

Las propiedades pasivas de la membrana y el diámetro del axón afectan a la velocidad de propagación del potencial de acción

La propagación pasiva de la despolarización durante la conducción del potencial de acción no es instantánea. De hecho, la conducción electrotónica es un factor que limita la velocidad de propagación del potencial de acción. Podemos comprender esta limitación si observamos lo que sucede en un circuito equivalente simplificado de dos segmentos de membrana adyacentes conectados por un segmento de axoplasma (Fig. 8-7). Como se ha descrito antes, un potencial de acción generado en un segmento de membrana envía una corriente despolarizante a la membrana adyacente, y hace que ésta se despolarice gradualmente hacia el umbral. Según la ley de Ohm, cuanto mayor sea la resistencia axoplásmica, tanto menor será el flujo de corriente alrededor del bucle ($I = V/R$) y tanto mayor será el tiempo que tarde en cambiar la carga en la membrana del segmento adyacente.

Recordemos que puesto que $\Delta V = \Delta Q/C$, el potencial de membrana cambia lentamente si la corriente es pequeña, porque ΔQ varía lentamente. De manera similar, cuanto mayor sea la capacitancia de la membrana mayor será la carga que habrá que aplicar sobre la membrana para cambiar el potencial a través de ella, de forma que la corriente tiene que fluir durante más tiempo para producir una despolarización determinada. Por ello, el tiempo que emplea la despolarización en propagarse a lo largo del axón viene determinado tanto por la resistencia axial, r_a, como por la capacitancia por unidad de longitud del axón, c_m (unidades F/cm). La velocidad de la propagación pasiva varía de forma inversa al producto $r_a c_m$. Si este producto está reducido, la velocidad de diseminación pasiva aumenta y el potencial de acción se propaga más deprisa.

La propagación rápida del potencial de acción es funcionalmente importante, y han evolucionado dos mecanismos distintos para que aumente. Una estrategia adaptadora consiste en aumentar la velocidad de la conducción mediante el aumento del diámetro de la parte interna del axón. Como r_a disminuye en proporción al cuadrado del diámetro del axón, mientras que c_m lo hace en proporción directa al diámetro, el efecto neto de un aumento del diámetro es una disminución de $r_a c_m$. Esta adaptación ha sido llevada al extremo en el axón gigante del calamar, que puede alcanzar un diámetro de 1 mm. No han surgido axones más grandes probablemente por la necesidad contraria de mantener pequeño el tamaño de las neuronas de forma que puedan caber muchas en un espacio limitado.

Un segundo mecanismo para aumentar la velocidad de conducción es la mielinización del axón, es decir, el envoltorio de éste con membranas de células gliales (véase el Capítulo 4). Este proceso es funcionalmente equivalente al aumento del grosor de la membrana axonal multiplicado por 100. Dado que la capacitancia de un condensador de placa en paralelo, como el de la membrana, es inversamente proporcional al espesor del material de aislamiento, la mielinización disminuye c_m y con

ello $r_a c_m$. La mielinización induce una disminución proporcionalmente mucho mayor de $r_a c_m$ que el mismo aumento del diámetro del núcleo axonal. Por esta razón, la conducción en axones mielinizados es normalmente mucho mayor que en los no mielinizados del mismo diámetro.

En una neurona con un axón mielinizado, el potencial de acción se desencadena en el segmento no mielinizado de la membrana, situado en el cono axónico. La corriente de entrada que fluye a través de esta región de la membrana queda disponible para descargar la capacitancia del axón mielinizado situado por delante de ella. Incluso aunque el espesor de la mielina determina que la capacitancia del axón sea muy pequeña, la cantidad de corriente que fluye por el núcleo axonal desde la zona desencadenante no es suficiente para descargar la capacitancia en *toda* la longitud del axón mielinizado.

Para evitar que el potencial de acción se agote, la vaina de mielina está interrumpida cada 1 ó 2 mm por zonas de membrana axonal desnudas de unas 2 μm de longitud, los nódulos de Ranvier (véase el Capítulo 4). Aunque el área de membrana de cada nódulo es muy pequeña, la membrana nodular es rica en canales de Na^+ sensibles al voltaje, por lo que puede generar una intensa corriente de Na^+ despolarizante hacia dentro en respuesta a la diseminación pasiva de la despolarización a lo largo del axón. Estos nódulos distribuidos de forma regular aumentan así la amplitud del potencial de acción de forma periódica y evitan que éste se agote.

El potencial de acción, que se propaga muy rápidamente a lo largo de los internodos debido a la baja capacitancia de la vaina de mielina, disminuye su velocidad cuando cruza la región de alta capacitancia de cada nódulo desnudo. En consecuencia, según desciende el potencial de acción por el axón, va saltando rápidamente de nódulo en nódulo (Fig. 8-8A). Por esta razón se dice que el potencial de acción se mueve en un axón mielinizado en forma de *conducción a saltos*. Como la corriente iónica de la membrana fluye sólo en los nódulos de las fibras mielinizadas, la conducción a saltos es también favorable desde un punto de vista metabólico. Es menor la energía que tiene que emplear la bomba de Na^+-K^+ para restablecer los gradientes de concentración de Na^+ y K^+, que tienden a disminuir como resultado de la actividad del potencial de acción.

Hay varias enfermedades del sistema nervioso, como la esclerosis múltiple y el síndrome de Guillain-Barre, que provocan una desmielinización (véase el Recuadro 4-1). Como la falta de mielina hace más lenta la conducción del potencial de acción, estas enfermedades pueden tener efectos devastadores sobre la función nerviosa (Capítulo 35). Cuando un potencial de acción va desde una región mielinizada a una franja desnuda del axón encuentra una región con c_m relativamente alta y r_m relativamente baja. La corriente hacia dentro generada en el nódulo inmediatamente por delante del segmento desmielinizado puede ser demasiado pequeña para proporcionar la corriente capacitiva precisa para despolarizar la membrana desmielinizada hasta llegar al umbral. Además, esta corriente de circuito local no se propaga tan deprisa como en condiciones normales, porque fluye a un segmento del axón que, debido a su bajo r_m, tiene una constante de longitud corta (Fig. 8-8B). Estos dos factores pueden combinarse para hacer más lenta, y en algunos casos para bloquear por completo, la conducción de los potenciales de acción.

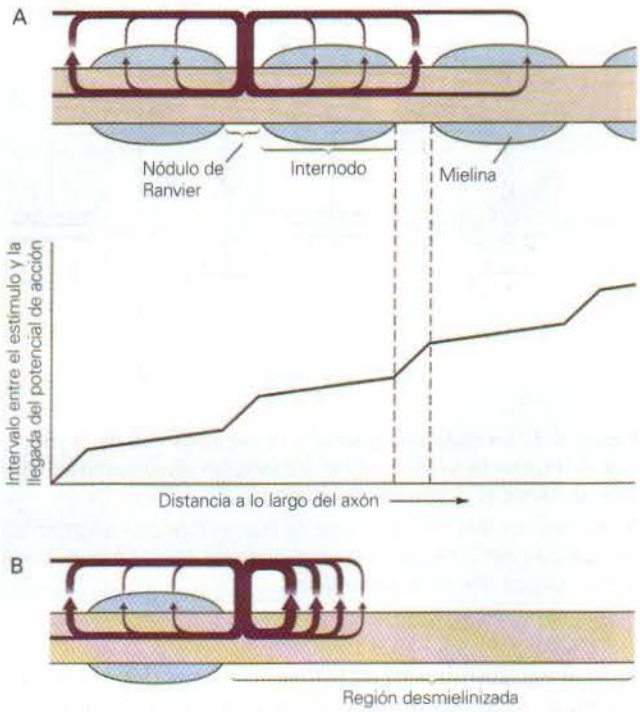


Figura 8-8. En los nervios mielinizados, los potenciales de acción se regeneran en los nódulos de Ranvier.

A. En el axón, la densidad de la corriente capacitiva e iónica de la membrana (corriente de membrana por unidad de área de la membrana) es mucho mayor en los nódulos de Ranvier que en las regiones internodulares. La densidad de la corriente de membrana en cualquier punto a lo largo del axón está representada por el grosor de las **flechas.** Como la membrana del axón tiene una mayor capacitancia en los nódulos no mielinizados, el potencial de acción disminuye según se aproxima a cada nódulo, y por ello parece pasar rápidamente de un nódulo a otro.

B. En las regiones del axón que han perdido su mielina, la propagación del potencial de acción disminuye o se bloquea por completo. Las corrientes de circuito local deben cargar una capacitancia de membrana más grande y, debido a la baja r_m, no se propagan bien axón abajo.

Resumen

El diseño funcional de las neuronas viene determinado por dos necesidades que compiten entre sí. En primer lugar, para aumentar al máximo el poder computador

del sistema nervioso, las neuronas tienen que ser pequeñas, de forma que quepa una gran cantidad de ellas en el encéfalo y la médula espinal. En segundo lugar, para aumentar al máximo la capacidad del animal para responder a los cambios de su medio ambiente, las neuronas tienen que poder conducir las señales rápidamente. Estos dos objetivos de diseño dependen de los materiales con los que están formadas las neuronas.

Como la membrana de la célula nerviosa es muy delgada y está rodeada de un medio conductor, su capacitancia es muy alta, lo que hace más lenta la conducción de las señales de voltaje. Además, las corrientes que cambian la carga en la capacitancia de la membrana deben fluir a través de un conductor relativamente deficiente, una fina columna de citoplasma. Los canales iónicos que dan lugar al potencial de reposo también degradan la función de transmisión de señales de la neurona, haciendo que la célula tenga pérdidas, y, junto con la elevada capacitancia de la membrana, limitan la distancia a la que una señal puede viajar de forma pasiva.

Como veremos en el próximo capítulo, las neuronas utilizan canales sensibles al voltaje para compensar estos condicionantes físicos mediante la generación de potenciales de acción de todo o nada, que se regeneran de forma continua y son conducidos sin atenuación. Para las vías en las que una señalización rápida es particularmente importante, la velocidad de conducción del potencial de acción se ve mejorada por la mielinación, por un aumento del diámetro del axón o por ambas cosas a la vez.

John Koester
Steven A. Siegelbaum

Lecturas seleccionadas

Hodgkin AL. 1964. Chapter 4. In: *The Conduction of the Nervous Impulse*, pp: 47-55. Springfield, IL: Thomas.

Jack JJB, Noble D, Tsien RW. 1975. Chapters 1, 5, 7, and 9. In: *Electric Current Flow in Excitable Cells*, pp. 14, 83-97, 131-224, 276-277. Oxford: Clarendon.

Johnston D, Wu M-S. 1995. Functional properties of dendrites. In: *Foundations of Cellular Neurophysiology*, pp. 55-120. Cambridge: MIT Press.

Koch C. 1999. *Biophysics of Computation*, pp. 25-48. New York: Oxford University Press.

Moore JW, Joyner RW, Brill MH, Waxman SD, Najar-Joa M. 1978. Simulations of conduction in uniform myelinated fibers: relative sensitivity to changes in nodal and internodal parameters. Biophys J 21:147-160.

Rall W. 1977. Core conductor theory and cable properties of neurons. In: ER Kandel (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 39-97. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Referencias

Hodgkin AL, Rushton WAH. 1946. The electrical constants of a crustacean nerve fibre. Proc R Soc Lond Ser B. 133:444-479.

Huxley AF, Stämpfli R. 1949. Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. J Physiol 108:315-339.

9

Propagación de las señales: el potencial de acción

El potencial de acción es generado por el flujo de iones a través de los canales sensibles al voltaje

- Las corrientes de sodio y potasio a través de los canales sensibles al voltaje son registradas con la pinza de voltaje
- Las conductancias del sodio y el potasio que pasan por los canales sensibles al voltaje se calculan a partir de sus corrientes
- El potencial de acción puede ser reconstruido a partir de las propiedades de los canales de sodio y potasio

Las variaciones en las propiedades de los canales iónicos sensibles al voltaje aumentan la capacidad de las neuronas para la propagación de las señales

- El sistema nervioso expresa una gran variedad de canales iónicos sensibles al voltaje
- La activación de los canales iónicos sensibles al voltaje puede estar influida por varios factores citoplásmicos
- Las propiedades de excitabilidad varían entre distintas regiones de una misma neurona
- Las propiedades de excitabilidad son diferentes según las neuronas

Las funciones de transmisión de señales de los canales sensibles al voltaje pueden tener relación con sus estructuras moleculares

- La apertura de los canales sensibles al voltaje es del tipo de todo o nada.
- La redistribución de las cargas dentro de los canales de sodio sensibles al voltaje controla la apertura y el cierre de los canales
- El canal de sodio sensible al voltaje selecciona el sodio basándose en el tamaño, la carga y la energía de hidratación de ese ion

Los genes que codifican los canales de potasio, sodio y calcio proceden de un antecesor común

- Varias subunidades más pequeñas contribuyen a las propiedades funcionales de los canales de sodio, calcio y potasio sensibles al voltaje
- La diversidad de los tipos de canales sensibles al voltaje se debe a varios mecanismos genéticos
- Las mutaciones de los canales sensibles al voltaje causan enfermedades neurológicas específicas

Resumen

LAS CÉLULAS NERVIOSAS PUEDEN transportar señales a largas distancias, debido a su capacidad para generar un potencial de acción, es decir, una señal eléctrica regenerativa cuya amplitud no se atenúa según desciende por el axón. En el Capítulo 7 vimos cómo surge un potencial de acción de los cambios secuenciales de la permeabilidad selectiva de la membrana a los iones de Na^+ y K^+. En el Capítulo 8 estudiamos la forma en que las propiedades pasivas de la membrana influyen en la velocidad a la que son conducidos los potenciales de acción. En este capítulo nos ocuparemos de los canales iónicos sensibles al voltaje, cuya importancia es básica para la generación y la propagación de los potenciales de acción, y estudiaremos de qué forma estos canales son responsables de muchas características importantes de la excitabilidad eléctrica de la neurona.

El potencial de acción es generado por el flujo de iones a través de los canales sensibles al voltaje

Una de las primeras claves importantes sobre la forma en que se generan los potenciales de acción se obtuvo en un

experimento realizado por Kenneth Cole y Howard Curtis. Estudiando la fisiología del axón gigante del calamar, estos autores observaron que la conductancia iónica a través de la membrana aumentaba de forma notable durante el potencial de acción (Figura 9-1). Este descubrimiento proporcionó la primera prueba de que el potencial de acción es el resultado de los cambios en el flujo de iones a través de los canales de la membrana. Esto planteaba también la cuestión siguiente: ¿qué iones son responsables del potencial de acción?

Una explicación de este problema fue aportada por Alan Hodgkin y Bernard Katz, quienes hallaron que la amplitud del potencial de acción se reduce cuando disminuye la concentración externa de Na^+, lo que indica que el flujo hacia dentro de Na^+ es el responsable de la fase de elevación del potencial de acción. Sus datos también sugerían que la fase de caída del potencial de acción estaba causada por un aumento posterior de la permeabilidad para el K^+. Hodgkin y Katz propusieron que la despolarización de la célula por encima del umbral causaría un breve incremento de la permeabilidad de la membrana celular para el Na^+, durante el cual superaría a la dominante en la membrana celular en reposo para los iones de K^+.

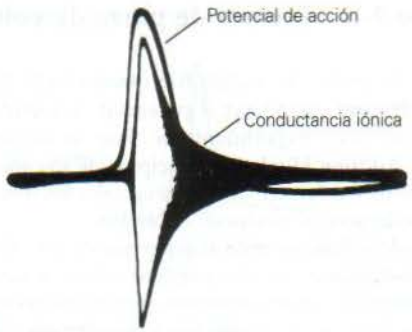
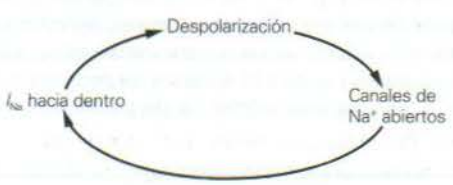


Figura 9-1. El potencial de acción va acompañado de un aumento neto de la conductancia iónica de la membrana del axón. Este registro histórico de un experimento realizado en 1938 por Kenneth Cole y Howard Curtis muestra el registro osciloscópico de un potencial de acción superpuesto a un registro simultáneo de la conductancia iónica

Las corrientes de sodio y potasio a través de los canales sensibles al voltaje son registradas con la pinza de voltaje

Para comprobar esta hipótesis, Hodgkin y Andrew Huxley llevaron a cabo una segunda serie de experimentos. Estos autores variaron sistemáticamente el potencial de membrana en el axón gigante del calamar y midieron los cambios resultantes en la conductancia de la membrana para Na^+ y K^+ a través de canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje. Para hacer esto utilizaron un nuevo aparato, la pinza de voltaje. Antes de disponer de esta técnica, los intentos para medir la conductancia de Na^+ y K^+ como función del potencial de membrana habían estado limitados por la estrecha interdependencia entre el potencial de membrana y la activación de los canales de Na^+ y K^+. Por ejemplo, si se despolariza la membrana lo bastante para que se abran algunos de los canales de Na^+ sensibles al voltaje, la corriente de Na^+ hacia dentro fluye a través de estos canales y ocasiona una mayor despolarización. Esta despolarización adicional hace que se abran aún más canales de Na^+ y en consecuencia induce más corriente de Na^+ hacia dentro:



Este ciclo de retroalimentación positivo, que finalmente lleva el potencial de membrana al máximo del potencial de acción, impide conseguir un potencial de membrana estable. Un acoplamiento similar entre corriente y potencial de membrana complica el estudio de los canales de K^+ sensibles al voltaje.

La función básica de la pinza de voltaje es interrumpir la interacción entre el potencial de membrana y la apertura y el cierre de los canales iónicos sensibles al voltaje. La pinza de voltaje lo consigue inyectando una corriente en el axón que es igual y opuesta a la que fluye a través de los canales de membrana sensibles al voltaje. De esta manera, la pinza de voltaje impide que cambie la separación de cargas a través de la membrana. La cantidad de corriente que debe ser generada por la pinza de voltaje para mantener constante el potencial de membrana constituye una medida directa de la corriente que fluye a través de la membrana (Recuadro 9-1). Con la técnica de la pinza de voltaje, Hodgkin y Huxley proporcionaron la primera descripción completa de los mecanismos iónicos que subyacen al potencial de acción.

Una ventaja de la pinza de voltaje es que permite separar perfectamente la corriente de membrana en sus componentes iónico y capacitivo. Como se describe en el Capítulo 8, el potencial de membrana V_m es proporcional a la carga Q_m sobre la capacitancia de la membrana (C_m). Cuando V_m no cambia, Q_m es constante y no fluye ninguna corriente capacitiva ($\Delta Q_m/\Delta t$). La corriente capacitiva *sólo* fluye cuando V_m está cambiando. Por ello, cuando el potencial de membrana cambia en respuesta a un paso muy rápido de potencial de mando, la corriente capacitiva sólo fluye al principio y al final del paso. Como la corriente capacitiva es esencialmente instantánea, las corrientes iónicas que fluyen a través de los canales de membrana sensibles al voltaje pueden ser analizadas por separado.

Las mediciones de estas corrientes iónicas de la membrana pueden utilizarse para calcular la dependencia del

Recuadro 9-1. Técnica de pinza de voltaje

La técnica de pinza de voltaje fue desarrollada por Kenneth Cole en 1949 para estabilizar el potencial de membrana de las neurona con fines experimentales. Fue utilizada por Alan Hodgkin y Andrew Huxley a principios de los años cincuenta en una serie de experimentos que revelaron los mecanismos iónicos que subyacen al potencial de acción.

La pinza de voltaje permite al experimentador «pinzar» el potencial de membrana a niveles predeterminados. Los canales iónicos sensibles al voltaje continúan abriéndose o cerrándose en respuesta a cambios del potencial de membrana, pero la pinza de voltaje impide que los cambios resultantes de la corriente de la membrana influyan en el potencial de membrana. Esta técnica mide así el efecto de los cambios del potencial de membrana o de la conductancia de la membrana para distintas clases de iones individuales.

La pinza de voltaje consta de una fuente de corriente conectada a dos electrodos, uno dentro y otro fuera de la célula (Figura 9-2A). Pasando una corriente a través de la membrana celular, el potencial de membrana puede llevarse rápidamente a un nivel de despolarización predeterminado.

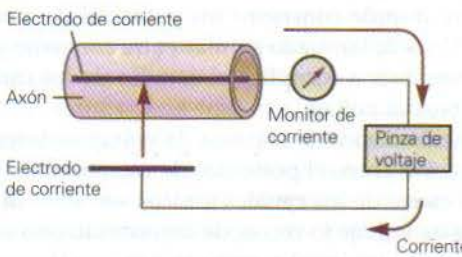


Figura 9-2A. La pinza de voltaje es un generador de corriente que está conectado a un par de electrodos. Se utiliza para cambiar la separación de carga, y de esta manera la diferencia de potencial eléctrico, a través de la membrana. Mediante el control de la corriente adicional que se envía para pinzar el potencial de membrana en su nuevo valor se obtiene una medida de la corriente de membrana que pasa a través de los canales iónicos de ésta.

Estas despolarizaciones abren los canales sensibles al voltaje de Na^+ y K^+. El movimiento de Na^+ y K^+ a través de la membrana que resulta de ello cambiaría de ordinario el potencial de membrana, pero la pinza de voltaje lo mantiene a su nivel previsto. Cuando los canales de Na^+ se abren en respuesta a un voltaje despolarizante moderado, se desarrolla una corriente iónica hacia dentro, debido a que los iones de Na^+ fluyen a través de esos canales como resultado de su fuerza de tracción electroquímica. Este flujo hacia dentro de Na^+ normalmente despolariza la membrana al aumentar la carga positiva en la cara interior de ésta y reducir la carga positiva en la exterior.

La pinza de voltaje interviene en este proceso retirando simultáneamente las cargas positivas de la célula y depositándolas en la solución externa. Al generar una corriente que es igual y opuesta a la iónica, el circuito de la pinza de voltaje impide automáticamente que la corriente iónica cambie el potencial de membrana del valor determinado (Fig. 9-2A). Como resultado de ello, la cantidad *neta* de carga separada por la membrana no varía y por ello no puede producirse ningún cambio significativo en V_m.

La pinza de voltaje es un sistema de retroalimentación negativa, en el que el valor de salida del sistema (V_m en este caso) es «retroalimentado» a la entrada del sistema, donde es comparado con una señal de mando para la salida deseada. Cualquier diferencia entre el potencial de mando y la señal de salida activa un mecanismo «controlador» que automáticamente reduce la diferencia. Así, el potencial de membrana sigue automáticamente y con exactitud al potencial de mando (Fig. 9-2B).

Por ejemplo, supongamos que una corriente de Na^+ hacia dentro a través de los canales de Na^+ sensibles al voltaje provoca que el potencial de membrana se vuelva más positivo que el potencial de mando. La entrada al amplificador de retroalimentación es igual a ($V_{mando} - V_m$). Por consiguiente, tanto el voltaje de entrada como el de salida que resulta de ello en el amplificador de retroalimentación será negativo. Este voltaje de salida negativo volverá negativo el electrodo de corriente interno, y retirará carga positiva neta de la célula a través del circuito de pinza de voltaje. Según fluye la corriente alrededor del circuito se depositará una cantidad igual de carga positiva en la solución externa a través del otro electrodo de corriente.

Un refinamiento de la pinza de voltaje, la técnica del registro de zona, permite el análisis de las propiedades funcionales de los canales iónicos *individuales* (véase el Recuadro 6-1).

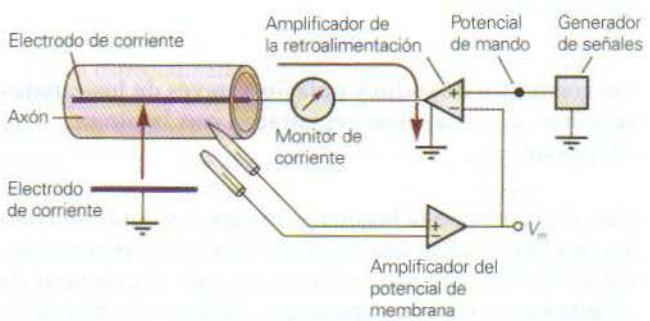


Figura 9-2B. Mecanismo de retroalimentación negativa por el cual opera la pinza de voltaje. Un amplificador conectado a un electrodo intracelular y a otro extracelular en el baño mide el potencial de membrana. La señal del potencial de membrana es visualizada en un osciloscopio y también introducida en un terminal del amplificador de «retroalimentación». Este amplificador tiene dos entradas, una para el potencial de membrana (V_m) y la otra para el potencial de mando. Éste, que viene de un generador de señales, es seleccionado por el experimentador y puede ser de cualquier amplitud y forma de onda que se desee. El amplificador de retroalimentación resta el potencial de membrana del potencial de mando. Cualquier diferencia entre estas dos señales es amplificada varios miles de veces en el amplificador de retroalimentación. La salida de este amplificador está conectada a un electrodo de corriente, un alambre fino que discurre a lo largo del axón. Para medir de forma precisa la relación corriente-voltaje de la membrana celular, el potencial de membrana debe ser uniforme a lo largo de toda la superficie del axón. Esto se consigue con un electrodo de corriente muy conductivo, que evita mediante un cortocircuito la resistencia axoplásmica y la reduce a cero (véase el Capítulo 8). Esta vía de poca resistencia dentro del axón elimina toda diferencia de potencial a lo largo del núcleo axonal.

voltaje y el intervalo de los cambios de la conductancia de la membrana causados por la apertura y el cierre de los canales de Na^+ y K^+. Esta información ayuda a comprender las propiedades de estos dos tipos de canales.

Un experimento típico con pinza de voltaje comienza con un pinzamiento del potencial de membrana en su valor de reposo. Si se envía un potencial de despolarización de 10 mV, observaremos que una corriente muy breve hacia fuera descarga de forma instantánea la capacitancia de la membrana en la cantidad necesaria para que se produzca una despolarización de 10 mV. Esta *corriente capacitiva* (I_c) va seguida de una corriente iónica hacia fuera más pequeña, que persiste durante toda la pulsación. Al final de la pulsación hay una breve corriente capacitiva hacia dentro y la corriente total de la membrana vuelve a cero (Fig. 9-3A). La corriente iónica estable que persiste durante toda la despolarización es la que fluye a través de los canales iónicos de reposo de la membrana (véase el Capítulo 6) y recibe el nombre de *corriente de pérdida*, I_p. La conductancia total de este grupo de canales se denomina *conductancia de pérdida* (g_p). Estos canales de reposo, que están siempre abiertos, son los responsables de la generación del potencial de membrana en reposo (véase el Capítulo 7). En una neurona típica, la mayoría de los canales de reposo son permeables a los iones de K^+; los restantes lo son a los canales de Cl^- o de Na^+.

Si se envía una pulsación de despolarización mayor, el registro de la corriente resulta más complicado. La amplitud de las corrientes capacitiva y de escape aumenta ambas. Además, poco después del final de la corriente capacitiva y del inicio de la de escape, se desarrolla una corriente hacia dentro que alcanza su máximo en unos pocos milisegundos, disminuye y cede el paso a una corriente hacia fuera. Esta corriente hacia fuera alcanza una meseta que se mantiene durante toda la pulsación (Figura 9-3B).

Una interpretación sencilla de estos resultados indica que la pulsación de despolarización abre de forma secuencial los canales de conductancia activa para dos iones separados: un tipo de canal para la corriente hacia dentro y otro para la corriente hacia fuera. Como estas dos corrientes de dirección opuesta se superponen en el tiempo, la tarea más difícil en el análisis de los experimentos con pinza de voltaje consiste en determinar sus cursos temporales por separado.

Hodgkin y Huxley consiguieron esta separación cambiando los iones en la solución del baño. Poniendo un catión no permeante más grande (colina · H^+) en vez de Na^+, eliminaron la corriente de Na^+ hacia dentro. A continuación, la tarea de separar las corrientes hacia dentro y hacia fuera fue facilitada por el bloqueo selectivo de los canales de conductancia sensibles al voltaje con fármacos o toxinas. La tetrodotoxina, un veneno procedente de cierto pez globo del Pacífico (Arothron), bloquea el canal de Na^+ sensible al voltaje con una potencia muy elevada en una concentración del orden de los nanomoles. (La in-

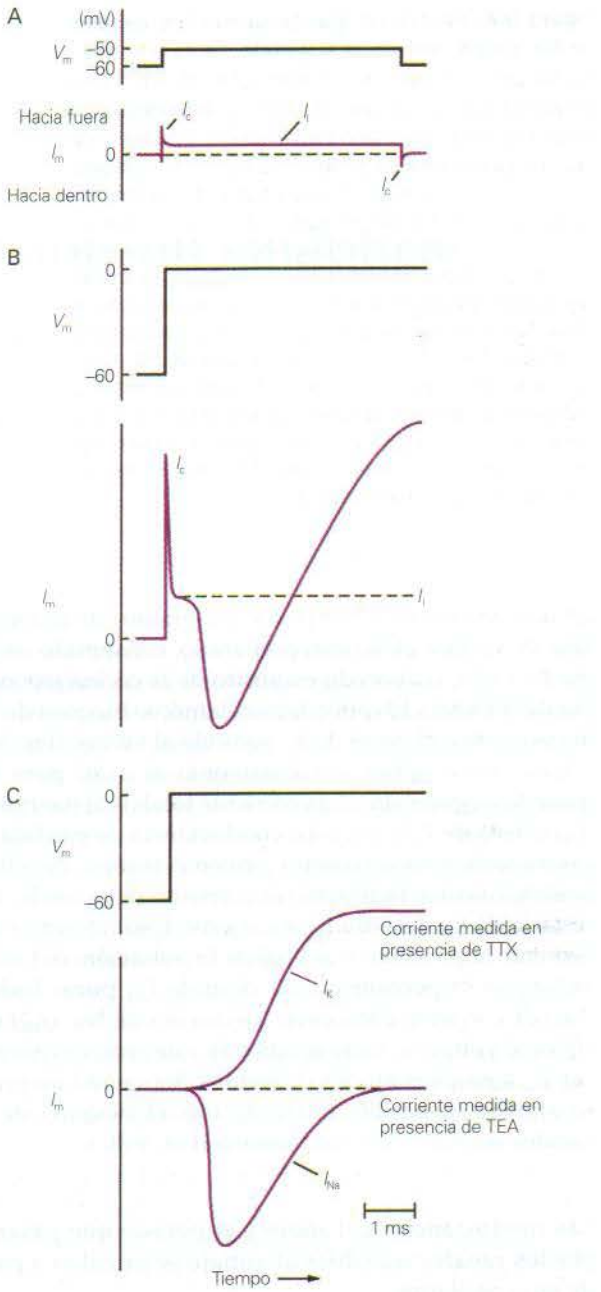


Figura 9-3. Un experimento con pinza de voltaje muestra la activación secuencial de dos tipos de canales sensibles al voltaje.

A. Una pequeña despolarización va acompañada de corrientes capacitivas y de escape (I_c e I_p, respectivamente).

B. Una despolarización mayor induce corrientes capacitivas y de pérdida más grandes, más una corriente hacia dentro seguida de otra hacia fuera.

C. Si se despolariza la célula en presencia de tetrodotoxina (que bloquea la corriente de Na^+) y de nuevo en presencia de tetraetilamonio (que bloquea la corriente de K^+), se revelan las corrientes puras de K^+ y Na^+ (I_K e I_{Na}, respectivamente) una vez restadas I_c e I_p.

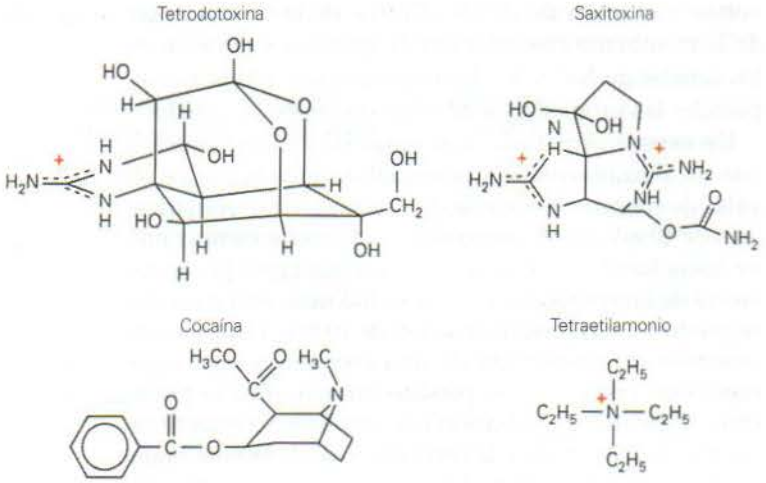


Figura 9-4. Fármacos que bloquean los canales de Na^+ y de K^+ sensibles al voltaje. Tanto la tetrodotoxina como la saxitoxina tienen gran afinidad para enlazarse con los canales de Na^+. La **tetrodotoxina** es producida por algunos peces globo, tritones y ranas. La **saxitoxina** es sintetizada por un dinoflagelado, *Gonyaulax*, que es el responsable de las mareas rojas. El consumo de almejas o de otros moluscos que se alimentan de dinoflagelados durante una marea roja produce una intoxicación paralítica. La **cocaína**, que es la sustancia activa extraída de las hojas de coca, fue la primera sustancia utilizada como anestésico local. También bloquea los canales de Na^+, pero con una menor afinidad y especificidad que la tetrodotoxina. El **tetraetilamonio** es un catión que bloquea ciertos canales de K^+ sensibles al voltaje con una afinidad relativamente baja. El signo «más» en rojo representa carga positiva.

gestión de tan sólo unos pocos miligramos de tetrodotoxina de un pez globo mal preparado, consumido en forma de sushi, un bocado exquisito de la cocina japonesa, puede ser letal). El catión tetraetilamonio bloquea de forma específica el canal de K^+ sensible al voltaje (Fig. 9-4).

Cuando se aplica tetraetilamonio al axón para bloquear los canales de K^+, la corriente total de la membrana (I_m) consta de I_c, I_p e I_{Na}. La conductancia de pérdida, g_p, es constante y no varía con V_m o con el tiempo. Por ello es posible calcular fácilmente la corriente de pérdida, I_p, y restarla de I_m, dejando I_{Na} e I_c. Como I_c sólo aparece brevemente al principio y al final de la pulsación, es fácil de aislar por inspección visual, dejando I_{Na} pura. Todo el flujo de corriente a través de los canales de Na^+ (I_{Na}) sensibles al voltaje se mide repitiendo este análisis tras aplicar V_m a muchos niveles diferentes. Siguiendo un proceso similar es posible medir I_K tras el bloqueo de los canales de Na^+ con tetrodotoxina (Fig. 9-3C).

Las conductancias del sodio y el potasio que pasan por los canales sensibles al voltaje se calculan a partir de sus corrientes

Las corrientes de Na^+ y de K^+ dependen de dos factores: la conductancia para cada ion y la fuerza de arrastre electroquímica que actúa sobre el ion. Dado que la conductancia de membrana para Na^+ y K^+ es directamente proporcional al número de canales de Na^+ y K^+ que están abiertos, podemos saber de qué forma el voltaje de membrana controla la apertura de los canales mediante el cálculo de las amplitudes y la evolución temporal de los cambios de conductancia de Na^+ y K^+ en respuesta a despolarizaciones con pinza de voltaje (Recuadro 9-2).

Las mediciones de la conductancia de Na^+ y K^+ a diversos niveles de potencial de membrana revelan dos similitudes funcionales y dos diferencias entre los canales de Na^+ y de K^+. Ambos tipos de canales se abren en respuesta a las fases despolarizantes del potencial de membrana. Más aún, según aumenta el tamaño de la despolarización, también lo hace la probabilidad y la velocidad de apertura para ambos tipos de canales. Sin embargo, los canales de Na^+ y de K^+ difieren en cuanto a su velocidad de apertura y su respuesta a una despolarización prolongada. A todos los niveles de despolarización, los canales de Na^+ se abren más rápidamente que los de K^+ (Fig. 9-6). Cuando se mantiene la despolarización durante algún tiempo, los canales de Na^+ comienzan a cerrarse, lo que induce a una disminución de la corriente hacia dentro de la célula. El proceso por el cual se cierran los canales de Na^+ durante una despolarización mantenida recibe el nombre de *inactivación*. En contraste con ello, los canales de K^+ del axón del calamar no se inactivan, sino que permanecen abiertos todo el tiempo que la membrana está despolarizada (Fig. 9-7).

Por lo tanto, la despolarización provoca que los canales de Na^+ sufran transiciones entre tres estados diferentes, que representan tres conformaciones diferentes de la proteína del canal de Na^+: reposo, activación (abierto) o inactivación. Con la despolarización, el canal va del estado de reposo (cerrado) al de activado (abierto) (véase la Fig. 6-6C). Si la despolarización es breve, los canales vuelven directamente al estado de reposo con la repolarización. Si se mantiene la despolarización los canales van del estado abierto al inactivado (cerrado). Una vez que el canal está inactivado ya no puede abrirse por una nueva despolarización. La inactivación puede ser invertida sólo mediante repolarización de la membrana a su potencial de reposo negativo, que permite al canal pasar del estado inactivo al de reposo. Este cambio requiere algún tiempo, porque los canales abandonan el estado inactivado de una forma relativamente lenta (Fig. 9-8).

Estos efectos, variables y con dependencia temporal, de la despolarización sobre g_{Na} están determinados por

Recuadro 9-2. Cálculo de las conductancias de membrana a partir de los datos de la pinza de voltaje

La conductancia de la membrana puede calcularse con corrientes procedentes de una pinza de voltaje mediante el empleo de ecuaciones derivadas de un circuito equivalente de la membrana que incluye la capacitancia de membrana (C_m) y la conductancia de pérdida (g_p), así como g_{Na} y g_K (Fig. 9-5). En este contexto, g_p representa la conductancia de todos los canales en reposo de K^+, Na^+ y Cl^- (Véase el capítulo 7); g_{Na} y g_K representan las conductancias de los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje. La batería iónica de los canales de reposo (pérdida), E_p, es igual al potencial de reposo. Las conductancias de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje están en serie con sus baterías iónicas apropiadas.

La corriente a través de cada clase de canal sensibles al voltaje puede calcularse con la ley de Ohm:

$$I_K = g_K(V_m - E_K)$$

y

$$I_{Na} = g_{Na}(V_m - E_{Na})$$

Simplificando y resolviendo la ecuación para g se obtienen dos ecuaciones que pueden utilizarse para calcular la conductancia de los grupos de canales activos de Na^+ y K^+:

$$g_K = \frac{I_K}{(V_m - E_K)}$$

y

$$g_{Na} = \frac{I_{Na}}{(V_m - E_{Na})}.$$

Para resolver estas ecuaciones, es preciso conocer los valores de V_m, E_K, E_{Na}, I_K e I_{Na}. La variable independiente, V_m, es establecida por el experimentador. Las variables dependientes, I_K e I_{Na}, pueden calcularse con los datos de los experimentos con pinza de voltaje (véase la Fig. 9-3C). Las restantes variables, E_K y E_{Na}, son constantes, y pueden determinarse empíricamente hallando los valores de V_m a los cuales I_K e I_{Na} invierten sus polaridades, es decir sus *potenciales de inversión*. Por ejemplo, cuando se establece una V_m con valores muy positivos, la I_{Na} hacia dentro disminuye, dada la menor fuerza de arrastre electroquímica hacia dentro sobre el Na^+. Cuando V_m es igual a E_{Na}, I_{Na} es cero, debido a la falta de una fuerza de arrastre neta. Con potenciales positivos para E_{Na}, I_{Na} se vuelve hacia fuera (lo que corresponde a un flujo neto de iones Na^+ fuera del axón), como consecuencia a una fuerza de arrastre neta hacia fuera sobre Na^+.

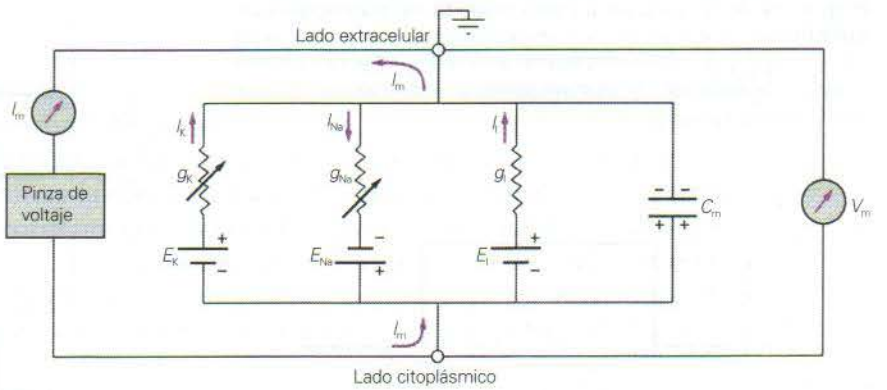


Figura 9-5. Circuito eléctrico equivalente de una célula nerviosa mantenida bajo un potencial despolarizado en condiciones de pinza de voltaje. Las vías de conductancia sensibles al voltaje (g_K y g_{Na}) están representadas por el símbolo de la conductancia variable, un conductor (resistencia) atravesado por una flecha.

la cinética de las reacciones de las compuertas que controlan los canales de Na^+. Cada uno de estos canales tiene dos clases de compuertas que deben abrise de forma simultánea para que el canal conduzca los iones de Na^+. Cuando la membrana está en su potencial negativo de reposo hay una *compuerta de activación* que está cerrada y que se abre rápidamente con la despolarización; la *compuerta de inactivación*, por su parte, está abierta durante el potencial de reposo y se cierra lentamente en respuesta a la despolarización. El canal no conduce más que durante el breve período de la despolarización en que ambas compuertas están abiertas. La repolarización invierte ambos procesos, cerrando rápidamente la compuerta de activación y abriendo más lentamente la de inactivación. Una vez que el canal ha vuelto al estado de reposo, puede ser activado de nuevo mediante la despolarización (Fig. 9-9).

El potencial de acción puede ser reconstruido a partir de las propiedades de los canales de sodio y potasio

Hodgkin y Huxley fueron capaces de ajustar sus medidas de los cambios de la conductancia de la membrana a un conjunto de ecuaciones empíricas que describen de manera completa las variaciones de la conductancia de la membrana para Na^+ y K^+ como funciones del potencial de membrana y del tiempo. Con esas ecuaciones y los valores medidos de las propiedades pasivas del axón, calcularon la forma y la velocidad de conducción que

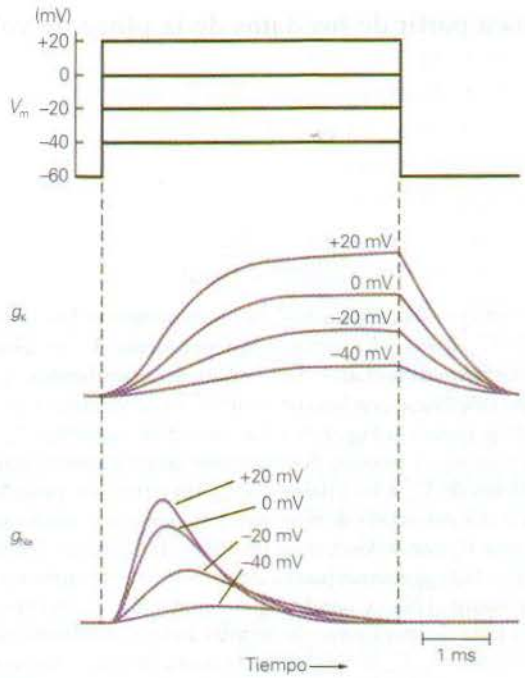


Figura 9-6. Los experimentos con pinza de voltaje muestran que los canales de Na^+ se abren y se cierran más rápidamente que los de K^+ para un amplio margen de potenciales de membrana. El aumento y el descenso de la conductancia de Na^+ y K^+ (g_{Na} y g_K) que se muestran aquí reflejan los cambios de posición de miles de canales sensibles al voltaje entre los estados abierto y cerrado.

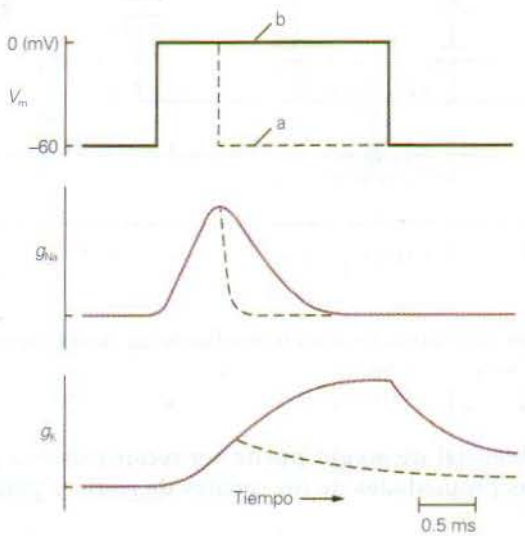


Figura 9-7. Los canales de sodio y de potasio responden de forma diferente a la despolarización a largo plazo. Si la membrana es repolarizada tras una breve despolarización **(línea a)**, tanto g_{Na} como g_K vuelven a sus valores iniciales. Si se mantiene la despolarización **(línea b)**, los canales de Na^+ se cierran (o se inactivan) antes de que termine aquélla, mientras que los de K^+ permanecen abiertos, y g_K aumenta a lo largo de toda la despolarización.

tendría el potencial de acción propagado. ¡Y la curva del potencial de acción calculada se ajustaba a la registrada en el axón sin pinza de una forma casi perfecta! Esta excelente concordancia indica que la dependencia de los canales activos de Na^+ y K^+ respecto al tiempo y el voltaje, calculados a partir de los datos obtenidos con la pinza de voltaje, describe de forma precisa las propiedades de los canales que resultan esenciales para la generación y la propagación del potencial de acción. Medio siglo más tarde, el modelo de Hodkgin-Huxley sigue siendo el modelo informático cuantitativo de mayor éxito en la ciencia neurológica, si no en toda la biología.

Según el modelo de Hodgkin-Huxley, un potencial de acción implica la siguiente secuencia de fenómenos. La despolarización de la membrana determina que los canales de Na^+ se abran rápidamente (aumento de g_{Na}), lo que genera una corriente de Na^+ hacia dentro de la célula. Esta corriente, al descargar la capacitancia de la membrana, causa una mayor despolarización, con lo que abre más canales de Na^+, lo que induce un mayor aumento de la corriente hacia dentro. Este proceso regenerativo lleva el potencial de acción hacia E_{Na}, lo que crea la fase de

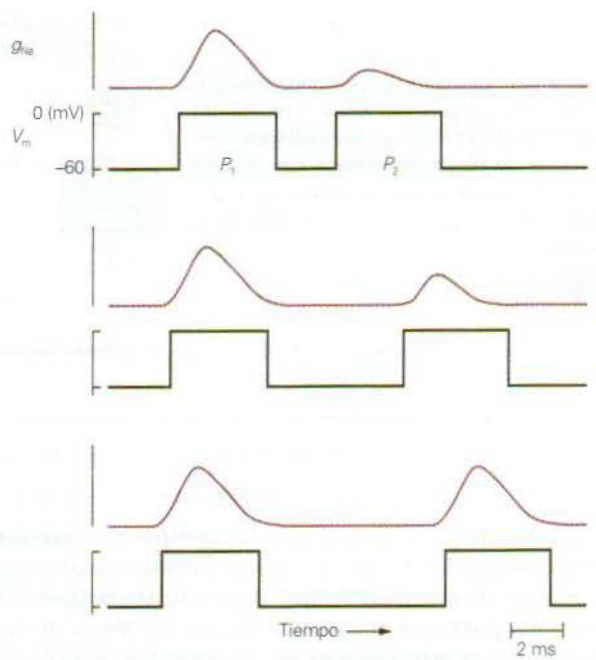


Figura 9-8. Los canales de sodio permanecen inactivados durante unos pocos milisegundos tras el fin de la despolarización. Por ello, si el intervalo entre dos pulsaciones de despolarización (P_1 y P_2) es breve, la segunda pulsación produce un menor aumento de g_{Na}, porque muchos de los canales de Na^+ están inactivados. Cuanto mayor sea el intervalo entre las pulsaciones, mayor será el aumento de g_{Na} porque una mayor fracción de canales se habrá recobrado de su inactivación y habrá vuelto al estado de reposo cuando comience la segunda pulsación. El tiempo de recuperación de la inactivación contribuye al tiempo que dura el periodo refractario.

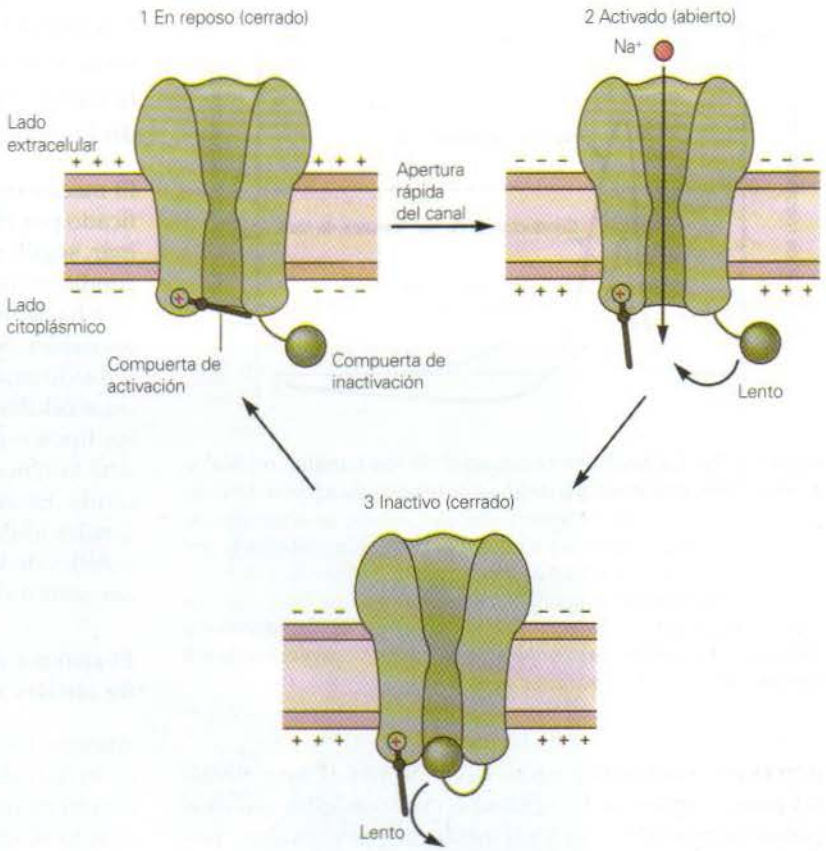


Figura 9-9. Los canales de Na^+ sensibles al voltaje tienen dos compuertas, que responden de forma opuesta a la despolarización. En el estado de reposo (cerrado), la compuerta de activación está cerrada mientras que la de inactivación está abierta **(1)**. Con la despolarización, la compuerta de activación se abre rápidamente y permite que el Na^+ fluya a través del canal **(2)**. Cuando se cierran las compuertas de inactivación, los canales de Na^+ entran en el estado inactivado (cerrado) **(3)**. Con la repolarización, primero se cierra la compuerta de activación y luego se abre la de inactivación, según vuelve el canal al estado de reposo **(1)**.

aumento del potencial de acción[1]. El estado de despolarización del potencial de acción limita entonces la duración de éste de dos maneras: (1) inactivando de forma gradual los canales de Na^+, y reduciendo por lo tanto g_{Na}, y (2) abriendo, con cierto retraso, los canales de K^+ sensibles al voltaje, con lo que aumenta g_K. En consecuencia, la corriente de Na^+ hacia dentro va seguida de una corriente de K^+ hacia fuera que tiende a repolarizar la membrana (Figura 9-10).

En la mayoría de las células nerviosas, el potencial de acción va seguido de una hiperpolarización transitoria, el *potencial posterior*. Este breve aumento del potencial de membrana se produce porque los canales de K^+ que se abren durante la fase posterior del potencial de acción se cierran algún tiempo después de que V_m haya vuelto a su valor en reposo. El retorno de todos los canales de K^+ sensibles al voltaje al estado cerrado tarda unos milisegundos en completarse. Durante este tiempo, cuando la permeabilidad de la membrana para K^+ es mayor que durante el estado de reposo, V_m es hiperpolarizado ligeramente con respecto a su valor normal en reposo, lo que tiene como resultado un V_m más cercano a E_K (Fig. 9-10).

El potencial de acción va seguido también de un breve período de menor excitabilidad, o refractario, que puede dividirse en dos fases. El *período refractario absoluto* se produce inmediatamente tras el potencial de acción; durante este período es imposible excitar la célula, por grande que sea la corriente de estimulación que se le aplique. Esta fase va seguida directamente del *período refractario relativo*, durante el cual es posible desencadenar un potencial de acción, pero sólo aplicando estímulos mayores que los requeridos normalmente para alcanzar el umbral. Estos períodos refractarios, que en conjunto no duran más que unos pocos milisegundos, están causados por la inactivación residual de los canales de Na^+ y la mayor apertura de los de K^+.

Otra característica del potencial de acción prevista por el modelo de Hodgkin-Huxley es su comportamiento se-

[1] Al principio puede parecer paradójico que para despolarizar la célula experimentalmente haya que pasar corriente *hacia fuera* a través de la membrana (véase la Fig. 7-2C), mientras que al mismo tiempo se atribuye la despolarización durante el impulso hacia arriba del potencial de acción a una corriente de Na^+ *hacia dentro*. Sin embargo, en ambos casos la corriente fluye a través de componentes pasivos; los canales de escape no regulados (g_p) y la capacitancia de la membrana (C_m) están hacia fuera porque se inyecta carga positiva en la célula, en un caso a través del electrodo intracelular (véase la Fig. 7-2), y en el otro por la apertura de los canales de Na^+ sensibles al voltaje. Es puramente una convención que cuando nos referimos a la corriente inyectada a través de un microelectrodo nos refiramos a la dirección en la que la corriente cruza la capacitancia de la membrana y los canales de escape, mientras que cuando nos referimos a la corriente que fluye a través de los canales lo hacemos a la dirección del movimiento de carga a través de aquéllos.

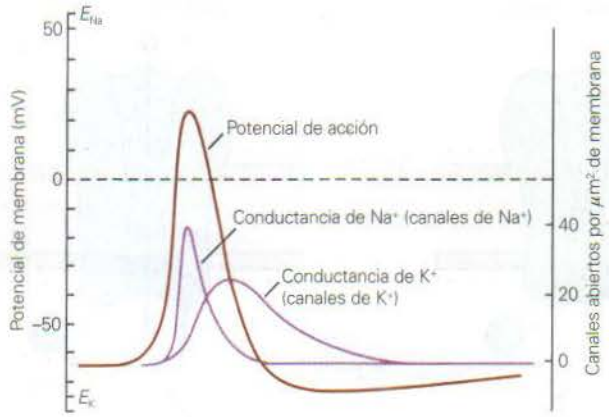


Figura 9-10. La apertura secuencial de los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje generan el potencial de acción. Uno de los grandes logros de Hodgkin y Huxley fue separar el cambio de conductancia total durante un potencial de acción, detectado por vez primera por Cole y Curtis (véase la Fig. 9-1), en sus componentes, atribuibles a la apertura de los canales de Na^+ y K^+. La forma del potencial de acción y los cambios de conductancia subyacentes pueden calcularse a partir de las propiedades de los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje.

gún la regla del todo o nada. Una fracción de un milivoltio puede significar la diferencia entre un estímulo despolarizante subliminar y un estímulo que genera un potencial de acción. Este fenómeno del todo o nada puede parecer sorprendente cuando se piensa que la conductancia de Na^+ aumenta de una forma estrictamente *gradual* según aumenta la despolarización (véase la Fig. 9-6). Cada incremento de la despolarización aumenta el número de canales de Na^+ sensibles al voltaje que pasan del estado cerrado al abierto, y de esta forma provocan un aumento gradual del flujo de Na^+ hacia dentro. ¿Por qué razón, pues, hay un umbral brusco para generar un potencial de acción?

Aunque una pequeña despolarización subliminar aumenta I_{Na} hacia dentro, también aumenta las corrientes *hacia fuera*, I_K e I_p, al incrementarse la fuerza electroquímica de arrastre sobre K^+ y Cl^-. Además, la despolarización aumenta la conductancia de K^+, g_K, al abrir gradualmente más canales de K^+ sensibles al voltaje (véase la Fig. 9-6). Según aumentan I_K e I_p con la despolarización, tienden a resistir a la acción despolarizante del flujo de Na^+ hacia dentro. Sin embargo, dada la mayor sensibilidad al voltaje y a la rápida cinética de activación de los canales de Na^+, la despolarización alcanza finalmente un punto en el que el aumento de I_{Na} hacia dentro excede al de I_K e I_p hacia fuera. En ese momento hay una corriente neta hacia dentro que produce una mayor despolarización, de forma que ésta se vuelve regenerativa. El valor específico de V_m con el cual la corriente iónica *neta* ($I_{Na} + I_K + I_p$) cambia precisamente de ir hacia fuera a hacerlo hacia dentro, y deposita una carga positiva neta en el lado interno de la capacitancia de la membrana, es el umbral.

Las variaciones en las propiedades de los canales iónicos sensibles al voltaje aumentan la capacidad neuronal de propagación de las señales

El mecanismo básico de la excitabilidad eléctrica, identificado por Hodgkin y Huxley en el axón gigante del calamar, según el cual los canales iónicos sensibles al voltaje conducen una corriente iónica hacia dentro seguida de otra hacia fuera, parece ser universal en todas las células excitables. Sin embargo, se han identificado docenas de tipos de canales iónicos sensibles al voltaje diferentes en otras células nerviosas y musculares, y la distribución de los tipos específicos varía no sólo de una célula a otra, sino también de una región a otra dentro de una misma célula. Estas diferencias de la pauta de expresión de los canales iónicos tiene consecuencias importantes para los detalles de la excitabilidad de la membrana, como analizaremos a continuación.

El sistema nervioso expresa una gran variedad de canales iónicos sensibles al voltaje

Aunque los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje del axón del calamar descritos por Hodgkin y Huxley se han identificado en casi todos los tipos de neurona examinados, también se ha reconocido la presencia de otras varias clases de canales. Por ejemplo, la mayoría de las neuronas contienen canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje que se abren en respuesta a la despolarización de la membrana. Un fuerte gradiente electroquímico arrastra el Ca^{2+} al interior de la célula, de forma que esos canales originan una I_{ca} hacia dentro. Algunas neuronas y células musculares tienen también canales de Cl^- sensibles al voltaje. Por último, muchas neuronas tienen canales permeables a cationes monovalentes que se activan lentamente por la hiperpolarización y que son permeables tanto al K^+ como al Na^+. El efecto neto de la permeabilidad mixta de estos canales más bien poco selectivos, llamados de *tipo h*, es la generación de una corriente despolarizante hacia dentro en los límites de voltaje cercanos al potencial de reposo.

Cada tipo básico de canal iónico tiene muchas variantes. Por ejemplo, hay cuatro tipos principales de canales de K^+ activados por el voltaje que difieren en su cinética de activación, intervalo de activación del voltaje y sensibilidad a varios ligandos. Estas variantes son particularmente frecuentes en el sistema nervioso. (1) El canal de activación lenta descrito por Hodgkin y Huxley recibe el nombre de *rectificador retardado*. (2) Un *canal de K^+ activado por calcio* es activado por el Ca^{2+} intracelular, pero su sensibilidad al mismo aumenta con la despolarización. Requiere tanto el aumento del Ca^{2+} interno (mediado por los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje como la despolarización para alcanzar una máxima probabilidad de apertura. (3) El *canal de K^+ de tipo A* es activado rápidamente por la despolarización, casi tan deprisa como el canal de

Na^+; y al igual que éste, también se inactiva rápidamente si se mantiene la despolarización. (4) El *canal de K^+ de tipo M* es activado muy lentamente por pequeñas despolarizaciones producidas por el potencial de reposo. Una característica distintiva de los canales de tipo M es que pueden ser cerrados por un neurotransmisor, la acetilcolina (ACh).

De forma similar, hay al menos cinco subtipos de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y dos o más tipos de canales de Na^+ sensibles al voltaje. Más aún, cada uno de estos subtipos tiene varias isoformas estructural y funcionalmente diferentes.

El axón del calamar puede generar un potencial de acción con sólo dos tipos de canales sensibles al voltaje. ¿Por qué se encuentran entonces tantos tipos diferentes de canales iónicos sensibles al voltaje en el sistema nervioso? La respuesta es que las neuronas con una serie ampliada de canales sensibles al voltaje tienen capacidades de procesamiento de la información mucho más complejas que las que no tienen más que dos tipos de canales. A continuación describiremos algunas vías por las cuales esta gran cantidad de canales sensibles al voltaje diferentes influyen en la función neuronal.

La activación de los canales iónicos sensibles al voltaje puede estar influida por varios factores citoplásmicos

En una neurona típica, la apertura y el cierre de algunos canales iónicos sensibles al voltaje pueden ser regulados por diversos factores citoplásmicos, lo que se traduce en una mayor flexibilidad de las propiedades de la excitabilidad neuronal. Los cambios en esas sustancias citoplásmicas reguladoras pueden surgir por la actividad intrínseca normal de la misma neurona o por la influencia de otras neuronas.

El flujo de corriente iónica a través de canales de membrana durante un potencial de acción no suele provocar cambios importantes de la concentración intracelular de la mayor parte de los iones. El calcio es una importante excepción a esta regla. Los cambios de la concentración intracelular de Ca^{2+} pueden tener importantes influencias reguladoras en la activación de varios canales. La concentración de Ca^{2+} libre en el citoplasma de una célula en reposo es extremadamente baja, de unos 10^{-7} M, varios grados de magnitud por debajo de la concentración externa de Ca^{2+}. Por esta razón, la concentración intracelular de Ca^{2+} puede aumentar de forma significativa como resultado de un flujo de corriente hacia dentro a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje.

El incremento transitorio de la concentración de Ca^{2+} cerca del interior de la membrana tiene varios efectos. Aumenta la probabilidad de que se abran los canales de K^+ activados por Ca^{2+}. Algunos canales de Ca^{2+} son sensibles a los niveles de Ca^{2+} intracelular y se inactivan cuando el Ca^{2+} que entra se enlaza a su superficie intracelular. En otros canales, el flujo de entrada de Ca^{2+} activa una fosfatasa proteínica sensible al Ca^{2+}, la calcineurina, que desfosforila el canal y lo inactiva de esa forma (véase la Fig. 6-7C).

Por lo tanto, en algunas células el flujo de entrada de Ca^{2+} durante un potencial de acción puede tener dos efectos opuestos: (1) La carga positiva que lleva a la célula contribuye a la despolarización regenerativa, mientras que (2) el aumento de la concentración citoplásmica de Ca^{2+} provoca la apertura de más canales de K^+ y el cierre de canales de Ca^{2+}. Debido a la apertura de canales de K^+ y al cierre de canales de Ca^{2+}, la corriente iónica hacia fuera aumenta, mientras que la que va hacia dentro disminuye; el flujo neto hacia dentro de cargas positivas que resulta de ello determina que la célula se repolarice. De esta manera, el flujo hacia dentro despolarizante del Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje está autolimitado por dos procesos que contribuyen a la repolarización: el aumento del flujo de K^+ hacia fuera y la disminución del flujo de Ca^{2+} hacia dentro.

El papel del calcio en la regulación de la apertura y el cierre de los canales iónicos es el ejemplo más sencillo de toda una serie de sistemas de segundo mensajero que controlan la actividad de los canales. La activación de los canales iónicos puede ser regulada también por variaciones del nivel citoplásmico de pequeños compuestos orgánicos que son segundos mensajeros, como resultado de la entrada sináptica de corriente procedente de otras neuronas. Las propiedades de apertura y cierre de varios canales sensibles al voltaje que están directamente implicados en la generación de potenciales de acción se modifican cuando cambia su estado de fosforilación por una proteincinasa (p. ej., la proteincinasa dependiente de AMPc), cuya actividad está controlada por cambios de la concentración de segundos mensajeros (p. ej., AMPc) activados sinápticamente. La importancia de Ca^{2+} y de otros segundos mensajeros en el control de la actividad neuronal resultará evidente en muchos contextos a lo largo y ancho de este libro.

Las propiedades de excitabilidad varían entre distintas regiones de una misma neurona

Las diferentes regiones de la célula realizan tareas de propagación de señales específicas. El axón, por ejemplo, generalmente está especializado en el transporte fiel de señales a largas distancias. Como tal, funciona como una línea de transmisión relativamente simple. En cambio, las regiones de entrada, integración y salida de una neurona (véase la Fig. 2-8) realizan normalmente procesamientos más complejos de la información que reciben antes de enviarla a otro sitio. La función de propagación de la señalización de una región determinada de la neurona depende del conjunto particular de canales iónicos que expresa.

En muchos tipos de neuronas, las dendritas tienen canales iónicos sensibles al voltaje, incluidos los de Ca^{2+}, K^+

y, en algunos casos, Na^+. Cuando se activan, estos canales modifican la conducción electrotónica pasiva de los potenciales sinápticos. En algunas neuronas, los potenciales de acción pueden ser devueltos desde su sitio de inicio en la zona descendente a las dendritas, influyendo de esta forma en la integración sináptica de aquéllas. En otras neuronas, la densidad de los canales sensibles al voltaje de las dendritas pueden soportar incluso la propagación ortógrada de un impulso dendrítico al soma celular y el cono axónico.

La zona de impulso de la neurona tiene el umbral más bajo para la generación de potencial de acción, en parte debido a que posee una densidad excepcionalmente elevada de canales de Na^+ sensibles al voltaje. Además, normalmente tiene canales iónicos sensibles al voltaje que son sensibles a desviaciones relativamente pequeñas del potencial de reposo. Estos canales son importantes para determinar si una entrada sináptica de corriente arrastrará el potencial de membrana hasta el umbral de pico. Por lo tanto desempeña un papel decisivo en la transformación de cambios análogos graduales de los potenciales sinápticos o de receptores en un tren digital, de patrón temporal, de potenciales de acción del tipo de todo o nada. Ejemplos de ellos son los canales de tipo M, algunos de K^+ de tipo A, los canales de tipo h activados por hiperpolarización y una clase de canales de Ca^{2+} activados por un voltaje pequeño (véase más adelante).

Según se transmite a lo largo del axón, el potencial de acción está mediado en primer lugar por los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje, que funcionan en gran parte como los del axón del calamar. En los nódulos de Ranvier de los axones mielinizados, el mecanismo de repolarización del potencial de acción es particularmente sencillo: el pico termina por la inactivación rápida de canales de Na^+ combinada con una gran corriente de pérdida hacia fuera. Los canales de K^+ sensibles al voltaje no desempeñan ningún papel significativo en la repolarización del potencial de acción en la membrana nodal.

Los terminales nerviosos presinápticos en las sinapsis químicas tienen, por lo general, una gran densidad de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje. La llegada de un potencial de acción al terminal abre estos canales y provoca el flujo de Ca^{2+} hacia dentro, que a su vez desencadena la liberación del transmisor.

Las propiedades de excitabilidad son diferentes según las neuronas

El poder integrador de un circuito neural entero aumenta cuando sus células representan un amplio margen de propiedades funcionales, debido a que pueden asignarse funciones específicas dentro del circuito a las células cuyas propiedades dinámicas son las más apropiadas. Así, pues, mientras que la función de una neurona viene determinada en gran parte por sus relaciones anatómicas con otras neuronas (sus entradas y salidas), las propiedades biofísicas de la célula también tienen gran importancia funcional.

La forma en que una neurona responde a una corriente sináptica viene determinada por las proporciones de los diferentes tipos de canales sensibles al voltaje de las zonas integradora y desencadenante de la célula. Células con diferentes combinaciones de canales responden de forma diferente a una corriente excitadora constante. Algunas células responden con un solo potencial de acción, otras con un tren de potenciales de acción de frecuencia constante y otras aún con trenes de potenciales de acción acelerantes o desacelerantes. Algunas neuronas incluso se activan de forma espontánea en ausencia de cualquier corriente externa, como consecuencia de la presencia de canales de tipo h que generan corrientes marcapasos endógenas (Fig. 9-11).

En algunas neuronas, pequeños cambios de la intensidad de las corrientes de entrada sinápticas producen un gran aumento de la velocidad de activación, mientras que en otras son necesarios grandes cambios de la corriente sináptica para regular la velocidad de la descarga. En muchas neuronas, una corriente hiperpolarizante constante hace que la célula responda menos a la corriente excitadora, al reducir la inactivación de reposo de los canales de K^+ de tipo A. En otras neuronas, una hiperpolarización constante semejante las hace *más* excitables, porque elimina la inactivación de una clase particular de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje. En muchos casos, las propiedades de activación de una neurona pueden ser reguladas por cambios de la función de los canales iónicos sensibles al voltaje mediados por un segundo mensajero (Fig. 9-11).

Las funciones de transmisión de señales de los canales sensibles al voltaje pueden tener relación con sus estructuras moleculares

Las ecuaciones empíricas desarrolladas por Hodgkin y Huxley sirven perfectamente para describir la forma en que el flujo de iones a través de canales de Na^+ y K^+ generan el potencial de acción. Sin embargo, estas ecuaciones describen el proceso de excitación sobre todo en relación con cambios de la conductancia de la membrana y del flujo de corriente a través suyo. Poco es lo que dicen sobre la estructura molecular de los canales sensibles al voltaje y los mecanismos moleculares por lo que son activados. Afortunadamente, avances técnicos como los descritos en el Capítulo 6 han hecho posible el examen en detalle a nivel molecular de la estructura y la función de los canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje.

Uno de las primeros indicios de que los canales de Na^+ son entidades físicas distintas se obtuvo en los estudios en los que se medía el enlace a las membranas nerviosas de la tetrodotoxina radiomarcada. La densidad de los ca-

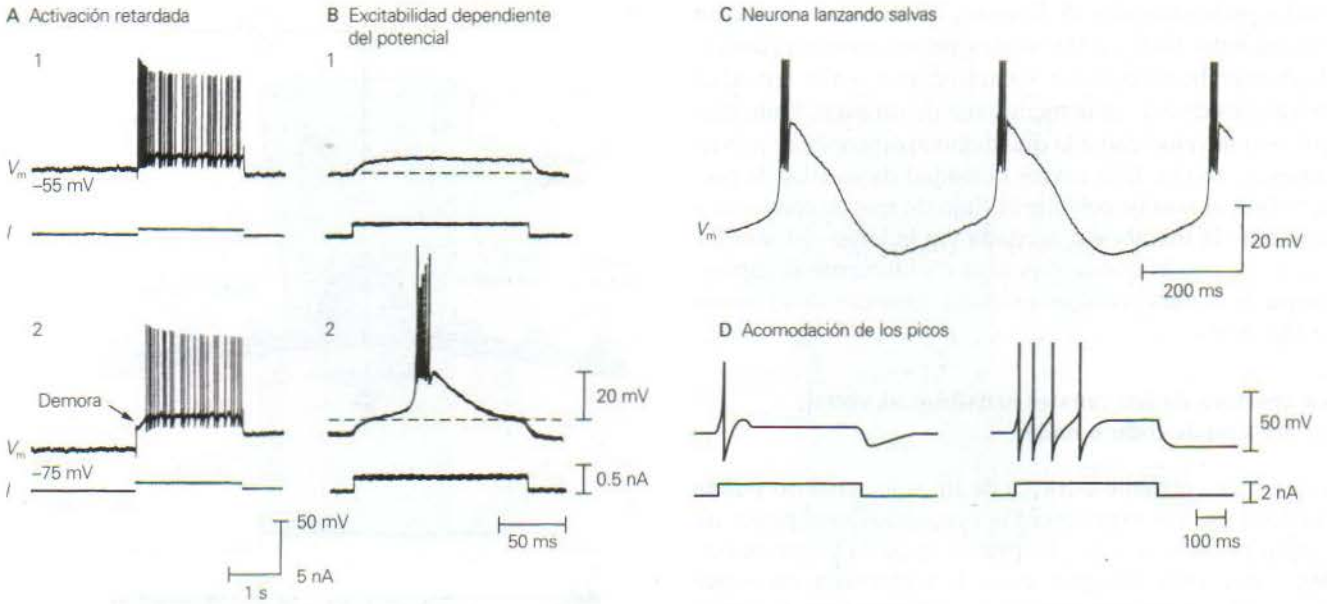


Figura 9-11. Las propiedades de la activación repetitiva varían ampliamente en los diferentes tipos de neurona ya que éstas difieren en el tipo de canales iónicos sensibles al voltaje que expresan.

A. La inyección de una pulsación de corriente despolarizante en una neurona del núcleo del fascículo solitario normalmente desencadena de forma inmediata un tren de potenciales de acción **(1)**. Si se mantiene primero la célula con un potencial de membrana hiperpolarizado, la pulsación de despolarización desencadena un tren de picos tras un período de demora **(2)**. Esta demora está causada por los canales de K^+ de tipo A, que son activados por la entrada sináptica despolarizante. La apertura de esos canales genera una corriente transitoria de K^+ hacia fuera, que aleja brevemente con el V_m del umbral. Estos canales están normalmente inactivados con el potencial de reposo (−55 mV), pero una hiperpolarización constante elimina la inactivación y permite que sean activados por despolarización (Según Dekin y Getting, 1987).

B. Cuando se inyecta una pequeña pulsación de corriente despolarizante en una neurona talámica en reposo, sólo se genera una despolarización electrotónica inferior al umbral **(1)**. Si se mantiene la célula a un nivel hiperpolarizado, la misma pulsación de corriente desencadena una salva de potenciales de acción **(2)**. La eficacia de la pulsación de corriente aumenta, porque la hiperpolarización provoca que un tipo de canal de Ca^+ sensible al voltaje se recupere de la inactivación. La línea de trazos indica el nivel de potencial de reposo. (Según Llinás y Jahnsen, 1982.)

Los datos de **A** y **B** demuestran que la hiperpolarización continua, como la que podría producirse por una entrada sináptica inhibidora a una neurona, puede afectar profundamente al tipo de trenes de picos que genera una neurona. Este efecto varía mucho según los distintos tipos de célula.

C. En ausencia de entrada sináptica, las neuronas del repetidor talamocortical pueden lanzar espontáneamente breves salvas de potenciales de acción. Estas salvas generadas endógenamente son producidas por un flujo de corriente a través de dos tipos de canales iónicos sensibles al voltaje. La despolarización gradual que provoca una salva es arrastrada por una corriente hacia dentro que fluye a través de los canales de tipo h, cuyas compuertas de activación tienen la rara propiedad de abrirse en respuesta al envío de voltajes hiperpolarizantes. La salva es desencadenada por una corriente de Ca^{2+} hacia dentro a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje que se activan a niveles relativamente bajos de despolarización. Este flujo hacia dentro de Ca^{2+} genera suficiente despolarización para alcanzar el umbral y arrastra un tren de potenciales de acción que dependen del Na^+. La fuerte despolarización durante la salva hace que los canales de tipo h se cierren e inactiva los canales de Ca^{2+}, lo que permite el desarrollo de una hiperpolarización entre dos salvas. Esta hiperpolarización abre entonces los canales de tipo h, con lo que se inicia el siguiente ciclo de forma rítmica. (Según McCormick y Huguenard, 1992.)

D. Las propiedades de activación de las neuronas simpáticas de los ganglios autónomos están reguladas por un neurotransmisor. Una corriente despolarizante prolongada suele generar un solo potencial de acción. Esto se debe a que la despolarización pone en marcha una corriente de K^+ lentamente activada, la corriente M. La cinética de activación lenta de los canales de tipo M permite a la célula enviar un potencial de acción antes de que el flujo hacia fuera de K^+ a través de los canales de tipo M sea suficiente para desplazar la membrana a voltajes más negativos y le impida la descarga de más potenciales de acción (proceso conocido como *acomodación*). El neurotransmisor acetilcolina (ACh) cierra los canales de tipo M y permite a la célula descargar muchos potenciales de acción en respuesta a un mismo estímulo. (Según Jones y Adams, 1987.)

nales de Na^+ sensibles al voltaje en diferentes nervios se calculaba midiendo la cantidad total de tetrodotoxina marcada con tritio ligada cuando se saturan los sitios específicos de enlace axonal. En axones no mielinizados, la densidad de canales es muy pequeña, y oscila entre 35 y 500 canales de Na^+ por micrómetro cuadrado de membrana axonal en diferentes tipos celulares. En axones mielinizados, en los que los canales de Na^+ están concen-

trados en los nódulos de Ranvier, la densidad es mucho mayor, entre 1000 y 2000 canales por micrómetro cuadrado de membrana nodular. Cuanto mayor sea la densidad de canales de Na^+ en la membrana de un axón, tanto mayor será la velocidad a la que dicho axón conduce potenciales de acción. Una mayor densidad de canales de Na^+ sensibles al voltaje permite el flujo de mayor corriente a través de la membrana excitada y a lo largo del interior del axón, con lo que se descarga rápidamente la capacitancia de la membrana no excitada corriente abajo (véase la Fig. 8-6).

La apertura de los canales sensibles al voltaje es del tipo de todo o nada

El flujo de corriente a través de un solo canal no puede medirse en los experimentos ordinarios con pinza de voltaje por dos razones. En primer lugar, la pinza de voltaje actúa sobre una gran zona de membrana, en la que hay miles de canales abriéndose y cerrándose de forma aleatoria. En segundo lugar, el ruido de fondo causado por el flujo de corriente a través de canales de membrana pasivos es mucho mayor que el flujo de corriente a través de cualquier canal aislado. Ambos problemas pueden evitarse mediante el aislamiento eléctrico de una diminuta parte de la membrana en un electrodo de registro de zona (véase el Recuadro 6-1).

Los experimentos con registro de zona demuestran que los canales sensibles al voltaje no suelen tener más que dos estados de conductancia, abierto y cerrado. Cada canal se abre según la fórmula de todo o nada, y cuando está abierto permite el flujo de una pulsación de corriente con una duración variable pero una amplitud constante (Fig. 9-12). Las conductancias de los canales aislados de Na^+, K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje en estado abierto oscilan normalmente entre 1 y 20 pS, según el tipo de canal. Una clase de canales de K^+ activados por Ca^{2+} tiene una conductancia insólitamente grande, de cerca de 200 pS.

La redistribución de las cargas dentro de los canales de sodio sensibles al voltaje controla la apertura y el cierre de los canales

En su estudio original del axón del calamar, Hodgkin y Huxley indicaron que un canal sensible al voltaje tiene una carga neta, la *carga de activación*, en algún lugar de su pared. Estos autores propusieron que un cambio del potencial de membrana provoca que esta estructura cargada se mueva dentro del plano de la membrana, induciendo un cambio de configuración que determina que el canal se abra o se cierre. También predijeron que un movimiento de carga semejante sería mensurable. Por ejemplo, cuando la membrana es despolarizada, una carga de activación positiva se desplazaría desde cerca de la superficie interna hacia la superficie externa de la membra-

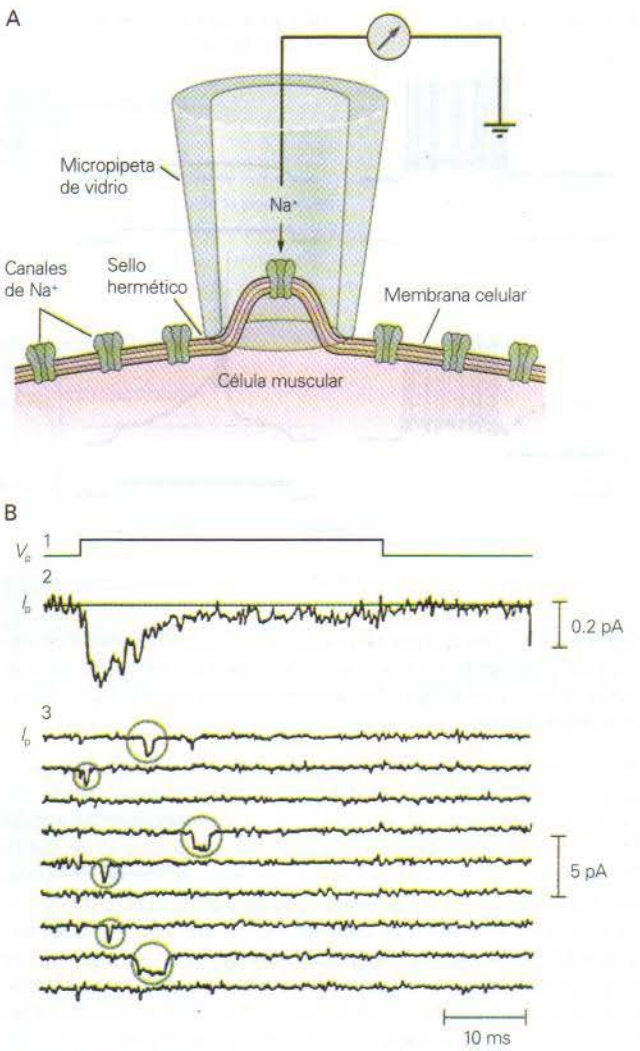


Figura 9-12. Los canales sensibles al voltaje individuales se abren según la regla del todo o nada.

A. Se aísla eléctricamente un pequeño trozo de membrana con un solo canal de Na^+ sensible al voltaje del resto de la célula mediante un electrodo de parche. La corriente de Na^+ que entra en la célula a través de esos canales es registrada por un monitor de corriente conectado al electrodo del parche.

B. Registro de canales aislados de Na^+ en células musculares cultivadas de la rata. **1.** Período de tiempo de aplicación de un voltaje despolarizante de 10 mV a través del parche de membrana (V_p = diferencia de potencial a través del parche). **2.** La suma de la corriente hacia dentro a través de los canales de Na^+ en el parche durante 300 pruebas (I_p = diferencia de potencial a través del parche de membrana). El trazado se obtuvo tras el bloqueo de los canales de K^+ con tetraetilamonio y la sustracción de la corriente capacitiva electrónicamente. **3.** Nueve pruebas individuales del conjunto de 300, en las que se muestran seis aperturas de canales de Na^+ individuales **(círculos)**. Estos datos demuestran que la corriente de Na^+ total registrada en un gráfico de pinza de voltaje convencional (véase la Fig. 9-3C) puede ser explicada por la apertura y el cierre de canales individuales de Na^+ según la regla del todo o nada. (Según Sigworth y Neher, 1980.)

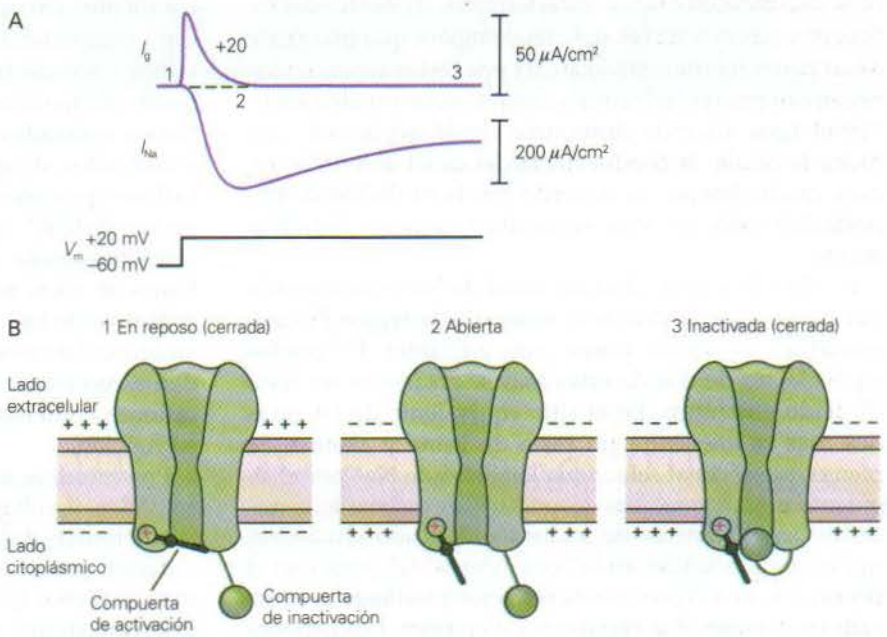


Figura 9-13. Las corrientes de activación miden directamente los cambios de distribución de carga asociados con la activación del canal de Na^+.

A. Cuando se despolariza la membrana, la corriente de Na^+ (I_{Na}) se activa primero y se desactiva después. La activación de la corriente de Na^+ va precedida de una breve corriente de activación hacia fuera (I_g), que refleja el movimiento hacia fuera de carga positiva dentro de la proteína del canal de Na^+ asociada con la apertura de la compuerta de activación. Para detectar esta pequeña corriente de activación es necesario bloquear el flujo de corriente iónica a través de los canales de Na^+ y K^+ y restar matemáticamente la corriente capacitiva debida a la carga de la bicapa lipídica.

B. Ilustración de la posición de las compuertas de activación e inactivación cuando el canal está en reposo **(1)**, cuando se han abierto los canales de Na^+ **(2)**, y cuando se han inactivado esos canales **(3)**. Es el movimiento de la carga positiva sobre la compuerta de activación a través del campo eléctrico de la membrana lo que genera la corriente de activación.

na, debido a su interacción con el campo eléctrico de la membrana. Un tal desplazamiento de una carga positiva reduciría la separación neta de cargas a través de la membrana y por ello tendería a hiperpolarizar la membrana. Para mantener el potencial de membrana constante en un experimento con pinza de voltaje, tendría que generarse un pequeño componente extra de corriente capacitiva hacia fuera, la llamada *corriente de activación*, por la pinza de voltaje. Cuando la corriente de membrana se examinó por medio de técnicas muy sensibles, se observó que la corriente de activación prevista fluía al principio y al final de la pinza de voltaje despolarizante antes de la apertura o el cierre de los canales de Na^+ (Figura 9-13).

El análisis de la corriente de activación revela que la activación y la inactivación de los canales de Na^+ son procesos acoplados. Durante una corta pulsación despolarizante, el movimiento neto hacia fuera de la carga de activación dentro de la membrana al comienzo de la pulsación está equilibrado por un movimiento contrario hacia dentro al final de la pulsación. Sin embargo, si la pulsación dura lo bastante para que se produzca la inactivación de Na^+, se retrasa el movimiento de la carga de activación de retorno a través de la membrana al final de la pulsación. La carga queda de esta forma temporalmente inmovilizada; sólo cuando los canales de Na^+ se recuperan de su inactivación, queda libre para volver a través de la membrana. Esta inmovilización de la carga indica que la carga de activación no puede moverse mientras el canal se encuentra en el estado inactivado, es decir, mientras que la compuerta de inactivación está cerrada (Figura 9-9).

Para explicar este fenómeno, Clay Armstrong y Francisco Bezanilla propusieron que la inactivación del canal de Na^+ se produciría cuando el canal abierto (activado) es bloqueado por un tapón sujeto por una cuerda (el mecanismo de la pelota y la cadena), evitando de esta forma el cierre de la compuerta de activación. En apoyo de esta idea, si se expone la parte interior del axón a enzimas proteolíticas, se elimina de forma selectiva la inactivación y se consigue que los canales de Na^+ permanezcan abiertos durante una despolarización, probablemente porque las enzimas cortan la «pelota» de inactivación.

El canal de sodio sensible al voltaje selecciona el sodio basándose en el tamaño, la carga y la energía de hidratación de ese ion

Una vez que se han abierto las compuertas del canal de Na^+, ¿de qué forma discrimina el canal entre el Na^+ y otros iones? El mecanismo de selectividad del canal puede sondearse midiendo la permeabilidad relativa de aquél a varios tipos de cationes orgánicos e inorgánicos que difieren en cuanto a tamaño y características de su enlace al hidrógeno. Como ya hemos visto en el Capítulo 6, el canal se comporta como si contuviera un filtro o un sitio de reconocimiento que selecciona en parte ba-

sándose en el tamaño, y que actúa de esta forma como un filtro molecular (véase la Figura 6-3). La facilidad con la cual los iones con buenas características de enlace del hidrógeno pasan a través del canal sugiere que una parte de su pared interna está formada por restos aminoácidos negativamente polarizados o cargados que pueden sustituir al agua. Cuando disminuye el pH del líquido que rodea la célula, la conductancia del canal abierto se reduce gradualmente, de acuerdo con la titulación de importantes restos de ácido carboxílico cargados negativamente.

El filtro de selectividad del canal de Na^+ está formado por cuatro asas dentro de la molécula (la región P) cuya estructura es similar (véase más adelante). En puntos equivalentes de dos de estas asas se encuentra un resto de ácido glutámico. En el sitio equivalente de las otras dos asas se encuentra un resto de lisina y alanina. Se piensa que el canal selecciona los iones de Na^+ por el siguiente mecanismo. Los grupos ácidos carboxílicos cargados negativamente de los restos de ácido glutámico, que están localizados en la boca externa del poro, dan el primer paso en el proceso de selección mediante la atracción de cationes y la repulsión de aniones. Los cationes se encuentran a continuación en una parte estrecha del poro, el filtro de selectividad, con unas dimensiones rectangulares de 0.3 × 0.5 nm. Esta sección trasversal tiene el tamaño justo para acomodar un ion de Na^+ en contacto con una molécula de agua. Los cationes de mayor diámetro no pueden pasar a través del poro. Los de tamaño inferior sí pasan, pero sólo después de perder la mayor parte de las moléculas de agua de hidratación que llevan normalmente en solución libre.

El grupo ácido carboxílico negativo, así como otros átomos de oxígeno que tapizan el poro, pueden sustituir a esas moléculas de agua de hidratación, pero el grado de eficacia de esta sustitución varía según las diferentes clases de iones. Cuanto más eficaz sea la sustitución, más fácilmente pueden atravesar los iones el canal de Na^+. Éste excluye a los iones de K^+, en parte porque el mayor diámetro de éstos les impide interactuar tan eficazmente con el grupo carboxílico negativo. Los restos de lisina y alanina también contribuyen a la selectividad del canal. Cuando estos restos se cambian por restos de ácido glutámico por mutagénesis dirigida al sitio, ¡los canales de Na^+ pueden actuar como canales selectivos para el Ca^{2+}! (El mecanismo por el que se consigue la selectividad de K^+ se ha estudiado en el Capítulo 6.)

Los genes que codifican los canales de potasio, sodio y calcio proceden de un antecesor común

Como un cambio en dos restos aminoácidos puede provocar que un canal de Na^+ se comporte como uno de Ca^{2+}, es razonable pensar que los canales de Na^+ y de Ca^{2+} podrían estar íntimamente relacionados entre sí. Estudios moleculares detallados han revelado que todos los canales iónicos sensibles al voltaje, los de K^+, Na^+ y Ca^{2+}, comparten varios dominios funcionalmente importantes y son ciertamente muy similares unos a otros. De hecho existen ahora importantes indicios, a partir de estudios realizados en bacterias, plantas, invertebrados y vertebrados, de que los canales sensibles al voltaje para cationes proceden de un canal primitivo común, quizá un canal de K^+, que puede ser rastreado hasta un organismo unicelular que vivió hace más de 1.4 miles de millones de años, antes de que se produjera la separación evolutiva de los reinos vegetal y animal. Las secuencias aminoácidas conservadas a lo largo de la evolución ayudan a reconocer los dominios dentro de los canales de cationes contemporáneos que son fundamentales para su función.

Los estudios moleculares de los canales de cationes sensibles al voltaje comenzaron con la identificación de las moléculas del canal de Na^+. Se han aislado tres subunidades: una gran glucoproteína (α) y dos polipéptidos más pequeños ($\beta 1$ y $\beta 2$). La subunidad α es ubicua, y su inserción en una capa lipídica doble artificial reconstituye los aspectos básicos de la función del canal de Na^+. Por ello, se supone que la subunidad α forma el poro acuoso del canal. Las subunidades más pequeñas, cuya presencia varía en diferentes regiones del sistema nervioso, regulan diversos aspectos de la función de la subunidad α.

El examen de la secuencia aminoácida codificada por el gen clonado para la subunidad α del canal de Na^+ revela dos aspectos fundamentales de la estructura de éste. En primer lugar, la subunidad α está compuesta por cuatro repeticiones internas (dominios I-IV), con sólo ligeras variantes, de una secuencia que tiene unos 150 aminoácidos de longitud. Se piensa que cada una de las cuatro repeticiones de este dominio secuencial tiene seis regiones hidrófobas (S1-S6) que abarcan toda la membrana y cuya forma es sobre todo de tipo α-helicoidal. Una séptima región hidrófoba, la región P, que conecta los segmentos S5 y S6, parece formar un asa que penetra dentro y fuera de la membrana (Fig. 9-14). Se piensa que los cuatro dominios repetidos están dispuestos de una forma aproximadamente simétrica, y en ellos la región P y algunas de las regiones que abarcan toda la membrana forman las paredes del poro lleno de agua (Fig. 9-15).

La segunda característica estructural del canal de Na^+ revelada por el análisis de secuencia de aminoácidos es la de que una de las seis regiones que parecen abarcar toda la membrana, la S4, es fundamental para su función. Más aún, la región S4 del canal de Na^+ es similar a las regiones correspondientes de los canales sensibles al voltaje de Ca^{2+} y K^+ (Fig. 9-14), pero falta en los canales de K^+ que no están activados por el voltaje (véase más adelante). Por esta razón, la región S4 puede ser el sensor de voltaje, es decir la parte de la proteína que transmite

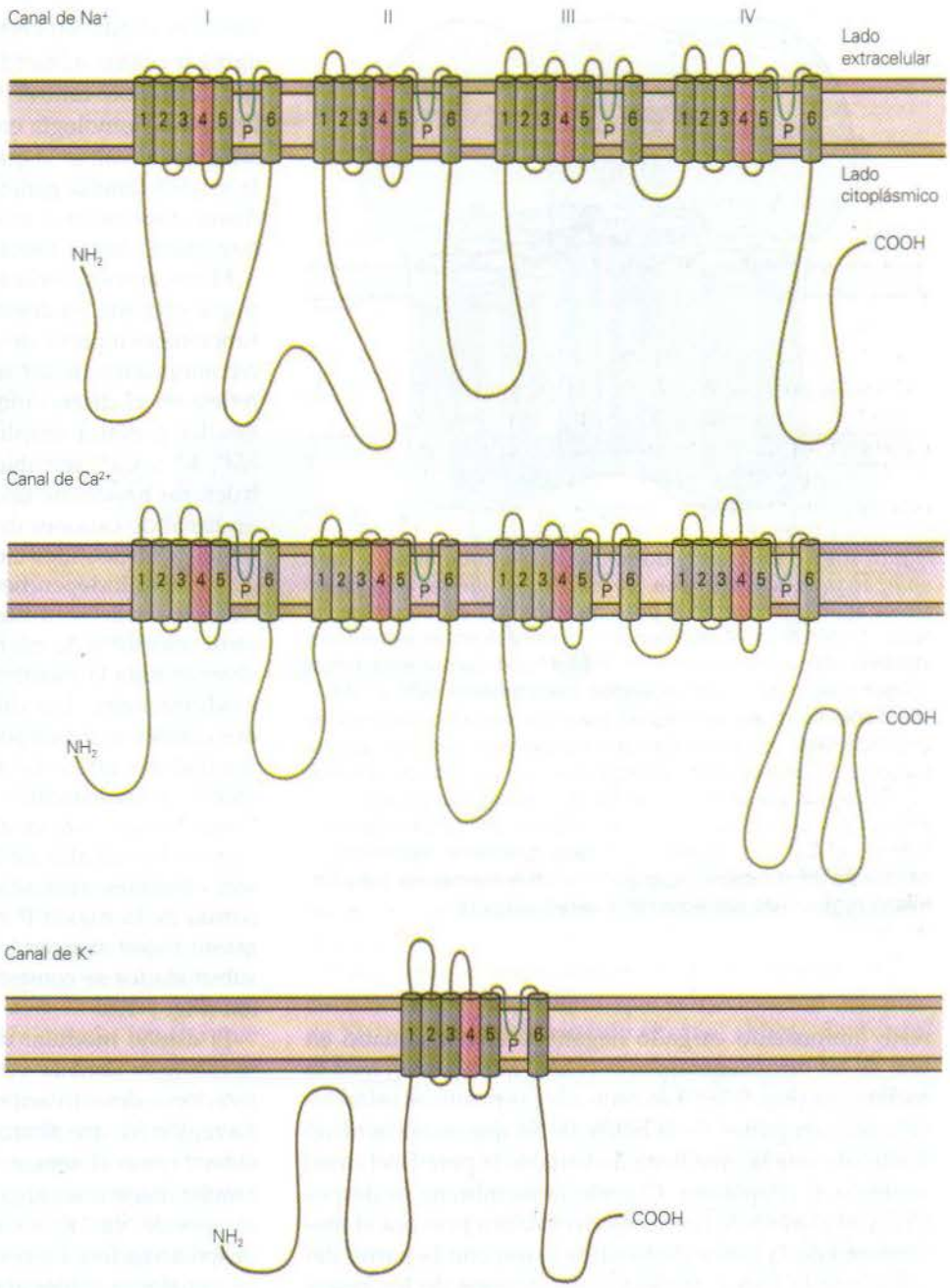


Figura 9-14. Las subunidades de los canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+ sensibles al voltaje que forman poros están compuestas de un dominio común repetido. La subunidad α de los canales de Na^+ y Ca^{2+} consta de una sola cadena polipéptida con cuatro repeticiones (I-IV) de un dominio que contiene seis regiones helicoidales α que abarcan la membrana (S1-S6). Una banda de aminoácidos, la región P, entre las hélices α 5 y 6, forma un asa que se sumerge dentro y fuera de la membrana. El segmento S4, en rojo, representa su carga positiva neta. Se piensa que la repetición por cuatro de la región P forma una parte importante de la superficie del poro (véase la Fig. 9-15). El canal de K^+, en cambio, no tiene más que una repetición de las seis hélices α y de la región P. Cuatro subunidades del canal de K^+ se juntan para formar un canal completo (véase la Fig. 6-12). (Adaptado de Catterall, 1988, Stevens, 1991.)

la despolarización de la membrana celular a una transición de activación dentro del canal, al que abre de esta manera. Esta idea viene apoyada por la observación de que la región S4 contiene un patrón de aminoácidos propio. Cada tercer aminoácido a lo largo de la hélice S4 está cargado de forma positiva (lisina o arginina), mientras que los dos aminoácidos intermedios son hidrófobos. Por lo tanto, es muy probable que esta estructura intensamente cargada sea muy sensible a variaciones del campo eléctrico a través de la membrana. Los experimentos realizados con mutagénesis dirigida a la secuencia muestran que la reducción de la carga positiva neta en una de las regiones S4 del canal disminuye la sensibilidad al voltaje de la activación del canal de Na^+.

Los estudios de estructura y función basados en la ingeniería genética de la subunidad α han planteado una hipótesis sobre la forma en que las cargas de la región S4 se mueven a través de la membrana durante la activación del canal. Según este esquema, en estado de reposo uno de los restos cargados de la hélice α de S4 está completamente encerrada en la pared del canal, donde su carga positiva está estabilizada por la interacción con un

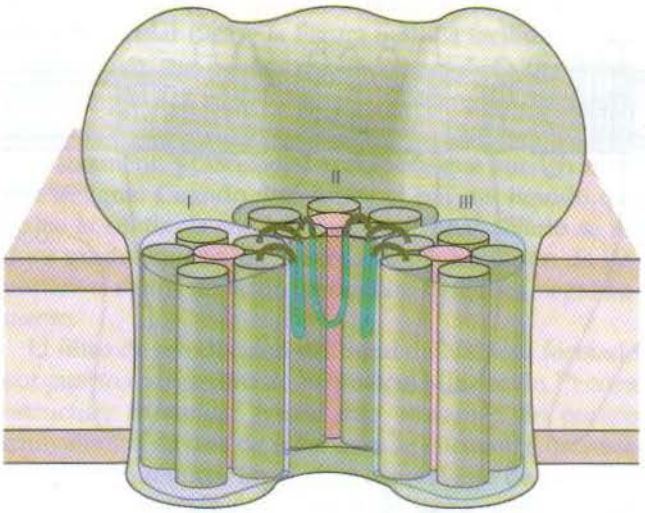


Figura 9-15. Los cuatro dominios de la subunidad α, que abarcan toda la membrana, de los canales de Na^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje forman el poro del canal. La estructura terciaria de los canales que se propone aquí se basa en las estructuras secundarias mostradas en la Fig. 9-14. El poro central está rodeado por cuatro dominios repetidos internamente (M-I a M-IV). (Aquí sólo se muestran tres de esos dominios por razones de claridad.) Cada cuadrante del canal incluye seis cilindros, que representan seis probables hélices α que abarcan toda la membrana. Se piensa que el segmento S4 (en rojo) está implicado en la activación y desactivación porque contiene una carga neta significativa. El asa que sobresale en cada cuadrante representa el segmento de la región P que penetra en la membrana para formar la región más estrecha de la pared del poro.

resto aminoácido cargado negativamente y situado en uno de los otros segmentos del canal que abarcan toda la membrana (Fig. 9-16). Las otras cargas positivas están localizadas en partes de la hélice de S4 que se encuentran dentro de una laguna llena de agua en la pared del canal continua al citoplasma. Cuando la membrana se despolariza, el cambio de fuerza electroestática provoca el movimiento de la hélice de S4 en relación con la pared del canal que la rodea, translocando algunos de los restos cargados positivamente al lado externo de la membrana. Este movimiento es trasmitido de alguna forma para que abra la compuerta de activación.

Los genes que codifican las principales subunidades α de varios canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje también han sido clonados. Sus secuencias revelan que estos canales también están compuestos de cuatro dominios repetidos, cada uno de ellos con seis regiones transmembranosas hidrófobas y un lazo P, y con secuencias aminoácidas homólogas a las del canal de Na^+ sensibles al voltaje (véase la Fig. 9-14).

Los genes del canal de K^+ no contienen más que una copia del dominio que se repite cuatro veces en los genes de los canales de Na^+ y Ca^{2+}. Sin embargo, la estructura básica es similar en los tres tipos de canal, ya que hay que agregar cuatro subunidades α de forma simétrica alrededor de un poro central para formar un canal de K^+. Es esta llamativa homología entre los canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+ sensibles al voltaje la que sugiere que los tres pertenecen a la misma familia genética y que han evolucionado mediante duplicación y modificación genética a partir de una estructura común anterior, probablemente un canal de K^+.

El mecanismo conservador utilizado por la evolución, y que consiste en crear nuevas estructuras o entidades funcionales a partir de la modificación, entremezclado y recombinación de las secuencias genéticas existentes, se refleja en el diseño modular de varios miembros de la familia genética ampliada que incluye los canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje. Por ejemplo, las estructuras básicas de un canal de K^+ activado por Ca^{2+}, de un canal de cationes de tipo h activado por hiperpolarización y nucleótidos cíclicos intracelulares y de un canal de cationes independiente del voltaje y activado por nucleótidos cíclicos intracelulares son las mismas que las de otros miembros de esa familia genética (seis hélices α que abarcan toda la membrana y una región P), con algunas modificaciones. Las diferencias funcionales entre estos dos canales se deben sobre todo a la adición de dominios reguladores que enlazan Ca^{2+} o nucleótidos, respectivamente, a los extremos de C terminal de las proteínas. Como hemos visto en el Capítulo 6, las subunidades que forman los canales de K^+ con rectificación hacia dentro son versiones truncadas del dominio fundamental, que consta de la región P y de las dos regiones que la flanquean y que abarcan toda la membrana. Cuatro de esas subunidades se combinan para formar un canal funcional (Fig. 9-17).

El diseño modular de esta familia genética ampliada se reconoce también comparando los mecanismos de activación y desactivación de varios canales de esa familia. La región S4, que abarca toda la membrana y que se considera como el sensor de voltaje en los canales de esta familia, tiene una carga neta relativamente grande en los canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} que se abren en respuesta a la despolarización. En contraste con ello, las regiones S4 de los canales sensibles al nucleótido cíclico, que son tan sólo débilmente sensibles al voltaje, tienen una carga neta significativamente menor, y los canales de tipo h carecen de ciertos restos conservados de S4. Más aún, los canales de K^+ con rectificación hacia dentro, que no tienen en esencia ninguna sensibilidad intrínseca al voltaje, carecen por completo de la región S4. Estos canales de rectificación hacia dentro son activados por el efecto de la hiperpolarización sobre partículas bloqueadoras de difusión libre y cargadas positivamente del citoplasma. Según cual sea la subespecie de canal, este bloqueador puede ser Mg^{2+} o varias poliaminas orgánicas. Estos canales se abren cuando la partícula bloqueadora del catión es arrastrada electroestáticamente fuera del canal a potenciales negativos alrededor del potencial de reposo.

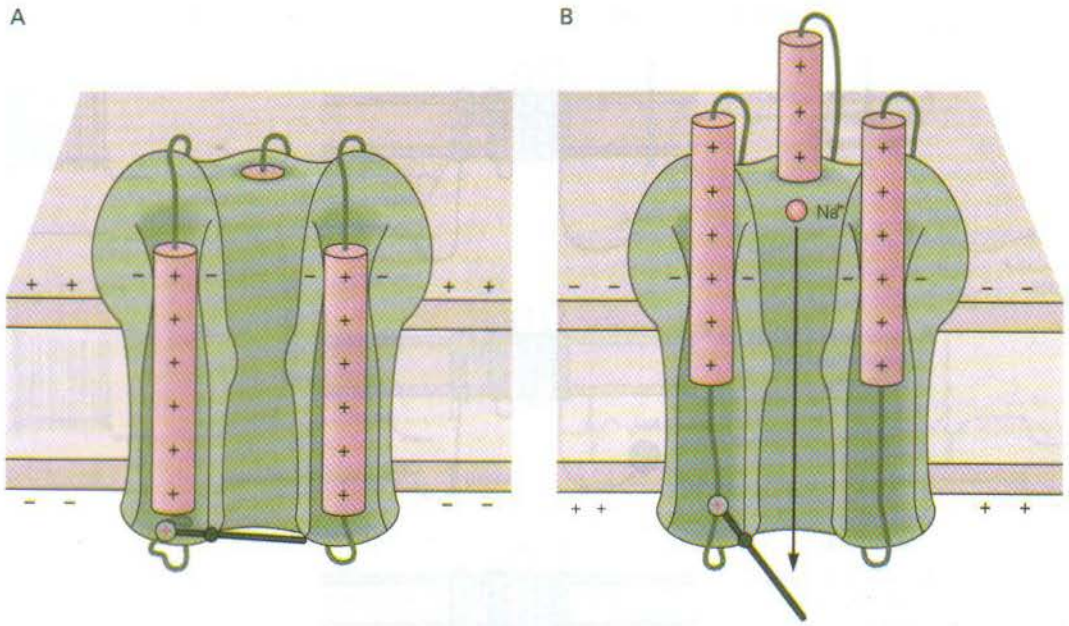


Figura 9-16. Se supone que la activación del canal de Na^+ se basa en la redistribución de la carga neta en la región S4.

A. En reposo, el campo eléctrico negativo interior que cruza la membrana dirige la hélice S4 cargada positivamente hacia el interior de la membrana. Una de las cargas positivas es estabilizada por la interacción con una carga negativa en otra parte del canal. El resto de la región cargada se encuentra en una cavidad llena de agua en la pared del canal que se continúa con el citoplasma.

B. Cuando se despolariza la célula, la variación del campo eléctrico a través de la membrana arrastra la región S4 hacia la cara extracelular de aquélla. Este cambio de configuración abre la compuerta de activación por un mecanismo que es aún poco conocido. (Adaptado de Yang y cols., 1996).

La inactivación de los canales iónicos sensibles al voltaje está también mediada por diferentes módulos moleculares. Por ejemplo, la inactivación rápida del canal de K^+ de tipo A y del canal de Na^+ sensibles al voltaje puede atribuirse a un tapón atado que se une a la boca interna del canal cuando se abre la compuerta de activación. En el canal de K^+ de tipo A, el tapón está formado por el extremo N citoplásmico del canal, mientras que en los canales de Na^+ sensibles al voltaje es el lazo citoplásmico que conecta los dominios III y IV de la subunidad α el que forma el tapón.

Varias subunidades más pequeñas contribuyen a las propiedades funcionales de los canales de sodio, calcio y potasio sensibles al voltaje

La mayoría, quizá todos, de los canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje tienen subunidades β y en algunos casos γ y δ, que regulan las propiedades funcionales de las subunidades α que forman el canal. La función reguladora de estas subunidades, que pueden ser citoplásmicas o abarcar toda la membrana, dependen del tipo de canal. Por ejemplo, pueden mejorar la eficiencia del acoplamiento de la despolarización a la compuerta de activación o inactivación. También pueden desplazar las funciones de las compuertas a diferentes voltajes. En algunos canales de K^+, en los que la subunidad α carece de un tapón de inactivación atado, la adición de un conjunto de subunidades β con sus propios tapones sujetos en el N terminal puede dotar al canal de la capacidad para inactivarse rápidamente. En contraste con las subunidades α, no se conoce ninguna homología entre las β, γ y δ de las tres subfamilias principales de canales sensibles al voltaje.

La diversidad de los tipos de canales sensibles al voltaje se debe a varios mecanismos genéticos

Una única clase de iones puede atravesar la membrana a través de varios tipos diferentes de canales iónicos, cada uno de ellos con su propia y característica cinética, sensibilidad al voltaje y sensibilidad a diferentes reguladores. En los canales sensibles al voltaje esta diversidad puede deberse a cualquiera de cinco mecanismos genéticos: (1) más de un gen puede codificar subunidades α dentro de cada clase de canal; (2) un único producto génico puede ser empalmado de forma alternativa en diferentes clases de neuronas, originando a diferentes variantes del ARNm que codifica la subunidad α; (3) las cuatro subunidades α que se juntan para formar un canal de K^+ pueden ser codificadas por genes diferentes. Tras su traslación, los productos génicos son mezclados y apareados en varias combinaciones, de manera que formen diferentes subcla-

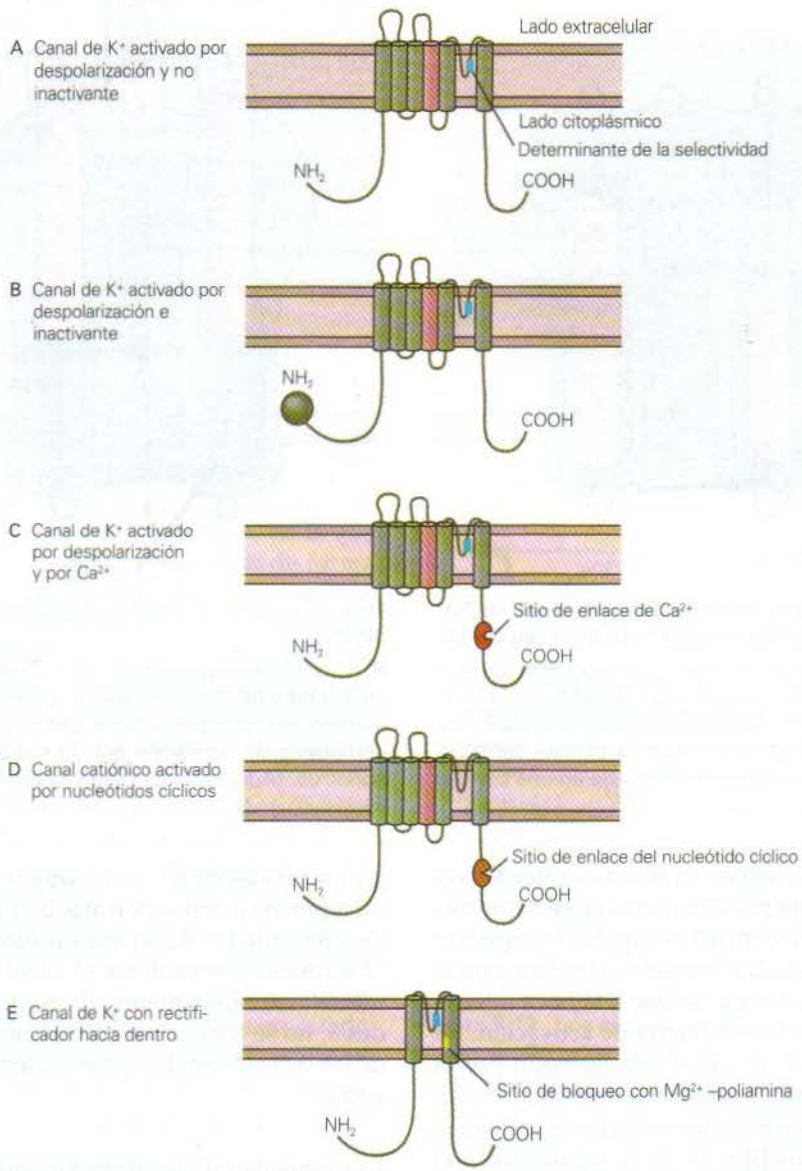


Figura 9-17. Los canales iónicos que pertenecen a la familia genética ampliada de canales sensibles al voltaje son variantes de un diseño molecular común.

A. Los canales de K^+ activados por despolarización y no inactivantes se forman a partir de cuatro copias de una subunidad α, que es el bloque estructural básico de los canales sensibles al voltaje. Se piensa que la subunidad α tiene seis regiones que abarcan toda la membrana y una región embebida en la membrana (la región P). Esta región P contiene una secuencia selectiva para el K^+ (que se indica en forma de un rectángulo).

B. Muchos de los canales de K^+ que se activan primero y se inactivan después por la despolarización tienen un segmento en forma de pelota y cadena en su extremo terminal N que inactiva el canal taponando su boca interna.

C. Los canales de potasio que son activados tanto por despolarización como por Ca^{2+} intracelular tienen una secuencia de enlace de Ca^{2+} unida al extremo de C-terminal del canal.

D. Los canales de cationes activados por nucleótidos cíclicos tienen un dominio cíclico de enlace de los nucleótidos unido al extremo de C-terminal. Una clase de esos canales es la de los independientes del voltaje y activados por nucleótidos cíclicos, que son importantes en la transmisión de las señales sensitivas olfativas y visuales. Otra clase de canales es la de los de tipo H activados por hiperpolarización, que son importantes para la actividad de marcapasos (véase la Fig. 9-11C).

E. Los canales de K^+ de rectificación hacia dentro, que son activados por partículas bloqueadoras existentes en el citoplasma, están formados por versiones truncadas del bloque estructural básico, con sólo dos regiones que abarcan toda la membrana y la región P.

ses o canales heteromultiméricos; (4) una determinada subunidad α puede combinarse con diferentes subunidades β, γ o δ para formar tipos de canal funcionalmente diferentes; y (5) la diversidad de algunas subunidades β aumenta por corte y empalme alternativo de la molécula pre-ARNm o por la codificación de diferentes variantes de un tipo básico de subunidad β en genes diferentes. Estas diferentes fuentes de diversidad confieren al sistema nervioso enormes oportunidades de diversidad regional de sus propiedades funcionales.

Las mutaciones de los canales sensibles al voltaje causan enfermedades neurológicas específicas

Se sabe que varias enfermedades neurológicas hereditarias se producen por mutaciones de los canales iónicos sensibles al voltaje. Los pacientes con una parálisis periódica hiperpotasémica tienen episodios de rigidez muscular (miotonía) y debilidad muscular (parálisis) en respuesta a la elevación de los niveles de K^+ en suero tras un ejercicio intenso. Los estudios genéticos han mostrado que esta enfermedad está causada por una mutación puntual de la subunidad α del gen para el canal de Na^+ sensibles al voltaje que se encuentra en el músculo esquelético. Los estudios con pinza de voltaje realizados en cultivos de células de músculo estriado obtenidas por biopsia en pacientes con esta enfermedad han demostrado que los canales de Na^+ sensibles al voltaje no pueden inactivarse por completo. Este defecto se exacerba si se eleva el K^+ externo. Se piensa que la apertura prolongada de los canales de Na^+ provoca que los músculos lancen trenes repetidos de potenciales de acción, lo que causa la rigidez muscular. Según aumenta la fracción de canales con inactivación alterada (como resultado de la elevación continua de K^+), el potencial muscular en reposo alcanza finalmente un nuevo nivel despolarizado estable (alrededor de –40 mV), en cuyo momento la mayoría de los canales de Na^+ se vuelven inactivos, de forma que la membrana es incapaz de generar más potenciales de acción (parálisis).

Los pacientes con ataxia episódica tienen una función neurológica normal, excepto durante los períodos de tensión emocional o física, que pueden desencadenar una ataxia generalizada debida a movimientos musculares involuntarios. Se ha observado que esta enfermedad se debe a una de varias mutaciones puntuales en un canal de K^+ sensibles al voltaje con rectificador retardado. Estas mutaciones reducen la corriente a través del canal, en parte aumentando el ritmo de la inactivación. Como resultado de ello, y como hay menos corriente de K^+ hacia fuera disponible para la repolarización, aumenta la tendencia de los nervios y las células musculares a lanzar potenciales de forma repetida. (Hay que señalar que el primer gen de canal de K^+ que fue clonado se identificó gracias a una estrategia genética que implicaba una mutación similar en un gen de canal de K^+ en *Drosophila* que da lugar al llamado fenotipo Shaker). También se han identificado enfermedades musculares que implican mutaciones de los canales Cl^- (miotonía congénita) y Ca^{2+} (parálisis periódica hipopotasémica).

Resumen

El movimiento de los iones a través de la membrana por los canales sensibles al voltaje produce un potencial de acción. Este movimiento iónico, que sólo se realiza cuando los canales están abiertos, cambia la distribución de las cargas a cada lado de la membrana. Un flujo hacia dentro de Na^+, y en algunos casos de Ca^{2+}, despolariza la membrana e inicia un potencial de acción. Un flujo de K^+ hacia fuera repolariza a continuación la membrana, al restablecer la distribución inicial de la carga. Un subconjunto particularmente importante de canales iónicos sensibles al voltaje se abre sobre todo cuando el potencial de membrana se aproxima al umbral del potencial de acción; estos canales tienen un profundo efecto sobre los patrones de lanzamiento de potenciales generados por una neurona.

Sabemos algo acerca del modo de funcionamiento de los canales gracias a estudios en los que se utilizan variantes de la técnica de la pinza de voltaje; estos estudios nos permiten observar el canal en pleno funcionamiento. Y sabemos algo sobre la estructura del canal, así como sobre la secuencia aminoácida primaria de las proteínas que lo forman, gracias a estudios de biología bioquímica y molecular. Actualmente se están combinando ambos métodos en un esfuerzo colectivo para tratar de comprender la relación entre la estructura y la función de estos canales: cómo se juntan, qué aspecto tienen sus contornos y su mapa de superficie, cómo interactúan con otras moléculas, cuál es la estructura del poro del canal y cómo se abre su compuerta.

Así, pues, pronto podremos ser capaces de comprender el mecanismo molecular de la notable capacidad que poseen los canales sensibles al voltaje para generar el potencial de acción. Estos conocimientos tienen dos consecuencias importantes: la de permitirnos comprender mejor las bases moleculares de algunas enfermedades genéticas que implican mutaciones de los genes de los canales iónicos y diseñar fármacos más inocuos y más eficaces para tratar varias enfermedades que implican trastornos en el transporte de las señales eléctricas (como la epilepsia, la esclerosis múltiple, la miotonía y la ataxia).

John Koester
Steven A. Siegelbaum

Lecturas seleccionadas

Armstrong CM. 1992. Voltage-dependent ion channels and their gating. Physiol Rev 72:S5-13.

Armstrong CM, Hille B. 1998. Voltage-gated ion channels and electrical excitability. Neuron 20:371-380.

Cannon SC. 1996. Ion-channel defects and aberrant excitability in myotonia and periodic paralysis. Trends Neurosci 19:3-10.

Catterall WA. 1994. Molecular properties of a superfamily of plasma-membrane cation channels. Curr Opin Cell Biol 6:607-615.

Hille B. 1991. *Ionic Channels of Excitable Membranes,* 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

Hodgkin AL. 1992. *Chance & Design: Reminiscences of Science in Peace and War.* Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Isom LL, De Jongh KS, Catterall WA. 1994. Auxiliary subunits of voltage-gated ion channels. Neuron 12:1183-1194.

Jan LY, Jan YN. 1997. Cloned potassium channels from eukaryotes and prokaryotes. Annu Rev Neurosci 20:91-123.

Kukuljan M, Labarca P, Latorre R. 1995. Molecular determinants of ion conduction and inactivation in K+ channels. Am J Physiol 268:C535-C556.

Llinás RR. 1988. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. Science 242:1654-1 664.

Referencias

Armstrong CM, Bezanilla F. 1977. Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. J Gen Physiol 70:567-590.

Catterall WA. 1988. Structure and function of voltage-sensitive ion channels. Science 242:50-61.

Cole KS, Curtis HJ. 1939. Electric impedance of the squid giant axon during activity. J Gen Physiol 22:649-670.

Dekin MS, Getting PA. 1987. In vitro characterization of neurons in the vertical part of the nucleus tractus solitarius. II. Ionic basis for repetitive firing patterns. J Neurophysiol 58:215-229.

Hartmann HA, Kirsch GE, Drewe JA, Taglialatela M, Joho RH, Brown AM. 1991. Exchange of conduction pathways between two related K^+ channels. Science 251:942-944.

Heinemann SH, Terlau H, Stühmer W, Imoto K, Numa S. 1992. Calcium channel characteristics conferred on the sodium channel by single mutations. Nature 356:441-443.

Hodgkin AL, Huxley AF. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117:500-544.

Hodgkin AL, Katz B. 1949. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. J Physiol (Lond) 108:37-77.

Jones SW. 1985. Muscarinic and peptidergic excitation of bull-frog sympathetic neurones. J Physiol 366:63-87.

Llinás R, Jahnsen H. 1982. Electrophysiology of mammalian thalamic neurones *in vitro.* Nature 297:406-408.

MacKinnon R. 1991. Determination of the subunit stoichiometry of a voltage-activated potassium channel. Nature 350:232-235.

McCormick DA, Huguenard JR. 1992. A model of electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons. J Neurophysiol 68:1384-1400.

Noda M, Shimizu S, Tanabe T, Takai T, Kayano T, Ikeda T, Takahashi H, Nakayama H, Kanaoka Y, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Raferty MA, Hirose T, Inayama S, Hayashida H, Miyata T, Numa S. 1984. Primary structure of *Electrophorus electricus* sodium channel deduced from cDNA sequence. Nature 312:121-127.

Papazian DM, Schwarz TL, Tempel BL, Jan YN, Jan LY. 1987. Cloning of genomic and complementary DNA from *Shaker,* a putative potassium channel gene from *Drosophila.* Science 237:749-753.

Pongs O, Kecskemethy N, Müller R, Krah-Jentgens I, Baumann A, Kiltz HH, Canal I, Llamazares S, Ferrus A. 1988. *Shaker* encodes a family of putative potassium channel proteins in the nervous system of *Drosophila.* EMBO J 7:1087-1096.

Rosenberg RL, Tomiko SA, Agnew WS. 1984. Single-channel properties of the reconstituted voltage-regulated Na channel isolated from the electroplax of *Electrophorus electricus.* Proc Natl Acad Sci U S A 81:5594-5598.

Santoro B, Liu DT, Yao H, Bartsch D, Kandel ER, Siegelbaum SA, Tibbs GR. 1998. Identification of a gene encoding a hyperpolarization-activated pacemaker of brain. Cell 93:717-729.

Sigworth FJ, Neher E. 1980. Single Na^+ channel currents observed in cultured rat muscle cells. Nature 287:447-449.

Stühmer W, Conti F, Suzuki H, Wang X, Noda M, Yahagi N, Kubo H, Numa S. 1989. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. Nature 339:597-603.

Takeshima H, Nishimura S, Matsumoto T, Ishida H, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H, Ueda M, Hanaoka M, Hirose T, Numa S. 1989. Primary structure and expression from complementary DNA of skeletal muscle ryanodine receptor. Nature 339:439-445.

Vassilev PM, Scheuer T, Catterall WA. 1988. Identification of an intracellular peptide segment involved in sodium channel inactivation. Science 241:1658-1661.

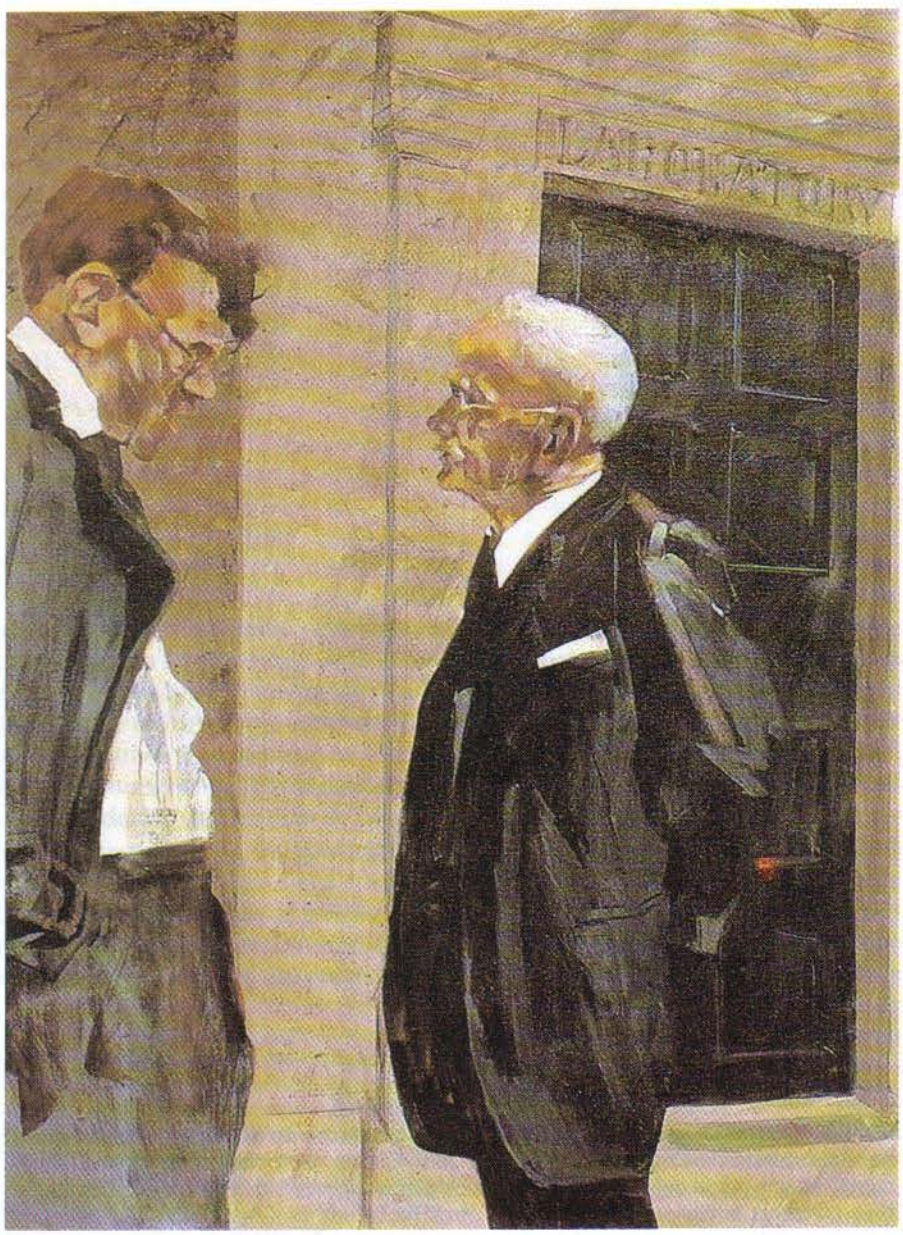
Woodhull AM. 1973. Ionic blockage of sodium channels in nerve. J Gen Physiol 61:687-708.

Yang N, George AL Jr, Horn R. 1996. Molecular basis of charge movement in voltage-gated sodium channels. Neuron 16:113-122.

Yellen G, Jurman ME, Abramson T, MacKinnon R, 1991. Mutations affecting internal TEA blockade identify the probable pore-forming region of a K^+ channel. Science 251:939-942.

Yool AJ, Schwarz TL. 1991. Alteration of ionic selectivity of a K^+ channel by mutation of the H5 region. Nature 349:700-704.

Parte III



III Interacciones elementales entre neuronas: transmisión sináptica

EN LA PARTE II HEMOS EXAMINADO CÓMO SE INICIAN Y PROPAGAN LAS SEÑALES ELÉCTRICAS en el interior de cada neurona en particular. Ahora nos ocuparemos de la transmisión sináptica, que es el proceso por el cual las células nerviosas se envían señales unas a otras. Una neurona media forma y recibe unas 1000 conexiones sinápticas, y el encéfalo humano contiene como mínimo 10^{11} neuronas. Por lo tanto, en el encéfalo se forman 10^{14} conexiones sinápticas. ¡Hay más neuronas y sinapsis en un encéfalo que los varios miles de millones de estrellas de nuestra galaxia! Afortunadamente, los mecanismos básicos que subyacen a la transmisión sináptica en todas estas múltiples conexiones son pocos.

Con algunas excepciones, la sinapsis consta del terminal de un axón presináptico yuxtapuesto a una célula postsináptica. Basándose en la estructura de la yuxtaposición, las sinapsis se dividen en dos grupos principales: eléctricas y químicas. En las eléctricas, el terminal presináptico y la célula postsináptica no están completamente separados y la corriente generada por un potencial de acción en la neurona presináptica fluye directamente a la célula postsináptica a través de unos canales especializados, denominados uniones intercelulares comunicantes, que ponen en contacto físico el citoplasma de las células pre y postsinápticas. En las sinapsis químicas, hay una hendidura que separa ambas células, y éstas no se comunican a través de canales puente. En la sinapsis química, un cambio del potencial de membrana de la célula presináptica hace que se libere un transmisor químico en el terminal nervioso. El transmisor difunde a través de la hendidura sináptica y se enlaza a moléculas receptoras en la membrana postsináptica, abriendo de esta forma canales iónicos a través de los cuales fluye la corriente.

Los receptores de los transmisores pueden ser clasificados en dos grupos principales, según la forma en que controlan los canales iónicos en la célula postsináptica. Un tipo, el receptor ionotrópico, es un canal iónico que se abre cuando el transmisor se une a él. El segundo tipo, el receptor metabólico, actúa indirectamente sobre los canales iónicos activando un sistema de segundo mensajero dentro de la célula postsináptica. Ambos tipos de receptores pueden producir excitación o inhibición. El signo de la señal depende de las propiedades del receptor con el que interactúa el transmisor, y no de la identidad de éste. Un solo transmisor puede producir varios efectos distintos al

activar diferentes tipos de receptores. Por lo tanto, la diversidad del receptor permite que un número relativamente pequeño de transmisores produzca una gran variedad de acciones sinápticas. La mayoría de los transmisores son moléculas de bajo peso molecular, pero algunos péptidos también pueden actuar como mensajeros en las sinapsis. Se han utilizado los métodos de la biología molecular para caracterizar a los receptores de las células postsinápticas que responden a estos diversos mensajeros químicos. Estos métodos también han aclarado en qué forma las vías de segundo mensajero transportan las señales en el interior de las células.

En esta parte del libro, estudiaremos la transmisión sináptica en sus formas más elementales: la comunicación entre una neurona presináptica y una sola célula postsináptica, y el procesamiento por una célula postsináptica de la señal que recibe de algunas células presinápticas. Es necesario un buen conocimiento de la sinapsis a este nivel de resolución para poder entender de qué forma las lesiones y las enfermedades interfieren en la transmisión sináptica y, de esta forma, interrumpen la función neural. Debido a que la arquitectura molecular de las sinapsis químicas es compleja, muchas enfermedades pueden afectar a este tipo de transmisión. Un trastorno patológico que estudiaremos con detalle en esta sección es la miastenia grave, una enfermedad que interrumpe la transmisión en las sinapsis entre las neuronas motoras de la médula espinal y el músculo esquelético. El análisis de las alteraciones de la transmisión sináptica asociadas a esta enfermedad del ser humano tiene importancia clínica. Al mismo tiempo, los estudios clínicos han proporcionado conocimientos importantes sobre los mecanismos que subyacen a la función sináptica normal.

Parte III

Capítulo 10. Aspectos generales de la transmisión sináptica

Capítulo 11. Propagación de señales en la sinapsis nervio-músculo: transmisión activada directamente

Capítulo 12. Integración sináptica

Capítulo 13. Modulación de la transmisión sináptica: segundos mensajeros

Capítulo 14. Liberación del transmisor

Capítulo 15. Neurotransmisores

Capítulo 16. Enfermedades de la transmisión química en la sinapsis nervio-músculo: miastenia grave

10

Aspectos generales de la transmisión sináptica

Las sinapsis pueden ser eléctricas o químicas

Las sinapsis eléctricas proporcionan una transmisión instantánea de la señal

- Los canales intercelulares comunicantes conectan entre sí las células en una sinapsis eléctrica
- La transmisión eléctrica permite la activación rápida y simultánea de las células interconectadas
- Las uniones intercelulares comunicantes intervienen en las funciones y las enfermedades gliales

Las sinapsis químicas pueden amplificar las señales

- Los transmisores químicos se unen a los receptores postsinápticos
- Los receptores postsinápticos activan los canales iónicos de forma directa o indirecta

¿QUÉ ES LO QUE CONFIERE A LAS CÉLULAS NERVIOSAS su especial capacidad para comunicarse entre sí tan rápidamente, a distancias tan grandes y con tan tremenda precisión? Ya hemos visto cómo se propagan las señales *dentro* de cada neurona, desde sus dentritas y su cuerpo hasta el terminal axonal. A partir de este capítulo nos ocuparemos de los mecanismos celulares para la transmisión de las señales *entre* las neuronas. El punto en el que se comunica una neurona con otra recibe el nombre de *sinapsis*, y la transmisión sináptica es fundamental para muchos de los procesos que estudiaremos más adelante, como la percepción, el movimiento voluntario y el aprendizaje.

Una neurona media establece unas 1000 conexiones sinápticas, y recibe aún más, quizá hasta 10 000 conexiones. Las células de Purkinje del cerebelo reciben hasta 100 000. Aunque muchas de estas conexiones son de un tipo muy especializado, todas las neuronas utilizan una de las dos formas básicas de transmisión sináptica que existen: eléctrica o química. Además, la intensidad de ambas formas de transmisión sináptica puede ser realzada o atenuada por la actividad de la célula. Esta *plasticidad* de las células nerviosas es crucial para la memoria y para otras funciones superiores del encéfalo.

En el encéfalo, la transmisión sináptica es rápida y más bien estereotipada. Las sinapsis eléctricas se utilizan sobre todo para enviar sencillas señales de despolarización, sin intervenir en la producción de acciones inhibidoras o de cambios de larga duración en las propiedades eléctricas de las células postsinápticas. Por el contrario, las sinapsis químicas son capaces de una transmisión de señales más variable, y así pueden producir reacciones celulares más complejas. Pueden mediar en acciones tanto excitadoras como inhibidoras en las células postsinápticas y producir cambios eléctricos en la célula postsináptica que duran desde unos milisegundos a muchos minutos. Las sinapsis químicas también sirven para amplificar señales neuronales, de forma que incluso un pequeño terminal nervioso presináptico puede alterar la respuesta de una gran célula postsináptica. Como la transmisión sináptica de tipo químico es tan fundamental para la comprensión del encéfalo y del comportamiento, la examinaremos en detalle en los Capítulos 11, 12 y 13.

Las sinapsis pueden ser eléctricas o químicas

El término *sinapsis* fue introducido a principios de este siglo por Charles Sherrington, para describir la zona de contacto especializada en la que una neurona se comunica con otra; este lugar había sido descrito histológicamente (microscopia óptica) por Ramón y Cajal. Al principio se pensaba que todas las sinapsis operaban mediante transmisiones eléctricas. Sin embargo, en los años veinte, Otto Loewi mostró que la acetilcolina (ACh), un com-

Cuadro 10-1. Diferencias entre las propiedades de las sinapsis eléctricas y químicas

Tipo de sinapsis	Distancia entre las membranas de las células pre y postsinápticas	Continuidad citoplásmica entre las células pre y postsinápticas	Componentes ultraestructurales	Agente transmisor	Demora sináptica	Dirección de la transmisión
Eléctrica	3.5 nm	Sí	Canales intercelulares comunicantes	Corriente iónica	Prácticamente ausente	Por lo general, bidireccional
Química	20-40 nm	No	Vesículas y zonas activas presinápticas; receptores postsinápticos	Transmisor químico	Significativa: por lo menos 0.3 ms; en general, 1-5 ms o más	Unidireccional

puesto *químico*, transportaba señales desde el nervio vago hasta el corazón. El descubrimiento de Loewi en el corazón provocó un considerable debate en los años treinta sobre la forma en que las señales químicas podrían generar actividades eléctricas en otras sinapsis, incluidas las de nervio-músculo y las del encéfalo.

Así surgieron dos escuelas de pensamiento, una fisiológica y la otra farmacológica. Cada una defendía un único mecanismo para todas las transmisiones sinápticas. Los fisiólogos, encabezados por John Eccles (discípulo de Sherrington), defendían que todas las transmisiones sinápticas eran eléctricas y que el potencial de acción de la neurona presináptica generaba una corriente que fluía pasivamente a la célula postsináptica. Los farmacólogos, encabezados por Henry Dale, insistían en que la transmisión era química, que el potencial de acción de la neurona presináptica provocaba la liberación de una sustancia química que a su vez iniciaba el flujo de corriente en la célula postsináptica.

Con la mejora de las técnicas fisiológicas en los años cincuenta y sesenta, resultó evidente que existen las dos formas de transmisión. Aunque la mayoría de las sinapsis utilizan un transmisor químico, algunas operan exclusivamente por medios eléctricos. Una vez que pudo visualizarse la estructura precisa de las sinapsis con el microscopio electrónico, se observó que las de tipo químico y las de tipo eléctrico tenían una morfología diferente. En las primeras, las neuronas están completamente separadas por un pequeño espacio, la *hendidura sináptica*. No existe ninguna continuidad entre el citoplasma de una célula y el de la siguiente. En contraste con ello, en las sinapsis eléctricas, las células pre y postsinápticas comunican entre sí a través de unos canales especiales, los *canales intercelulares comunicantes*, que sirven de conductos entre el citoplasma de ambas células.

Las principales propiedades funcionales de ambos tipos de sinapsis se resumen en el Cuadro 10-1. Las diferencias más importantes pueden ser observadas si se inyecta una corriente en la célula presináptica para provocar una señal (Fig. 10-1). En ambos tipos de sinapsis la corriente fluye hacia fuera a través de la membrana celular presináptica. Esta corriente deposita una carga positiva en la

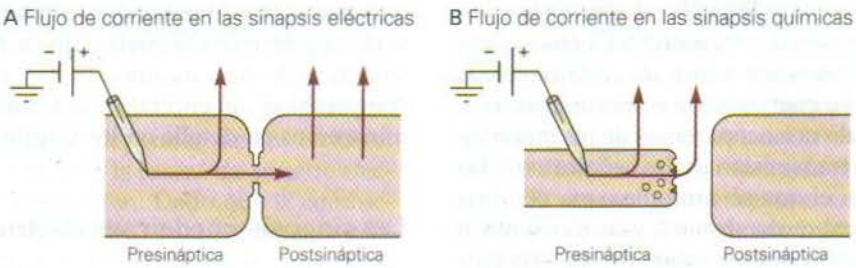


Figura 10-1. La corriente fluye de forma diferente en las sinapsis eléctricas y en las químicas.

A. En una sinapsis eléctrica, una parte de la corriente inyectada en una célula presináptica escapa a través de los canales iónicos de reposo a la membrana celular. Sin embargo, también hay una parte de la corriente que fluye a la célula postsináptica a través de canales iónicos especializados, denominados canales intercelulares comunicantes, que conectan el citoplasma de ambas células.

B. En las sinapsis químicas, toda la corriente inyectada escapa a través de canales iónicos de la célula presináptica. Sin embargo, la despolarización celular resultante activa la liberación de moléculas del neurotransmisor empaquetadas en vesículas sinápticas (**círculos abiertos**), que se unen a continuación a los receptores de la célula postsináptica. Esta unión abre canales iónicos e inicia de esta forma un cambio en el potencial de membrana de la célula postsináptica.

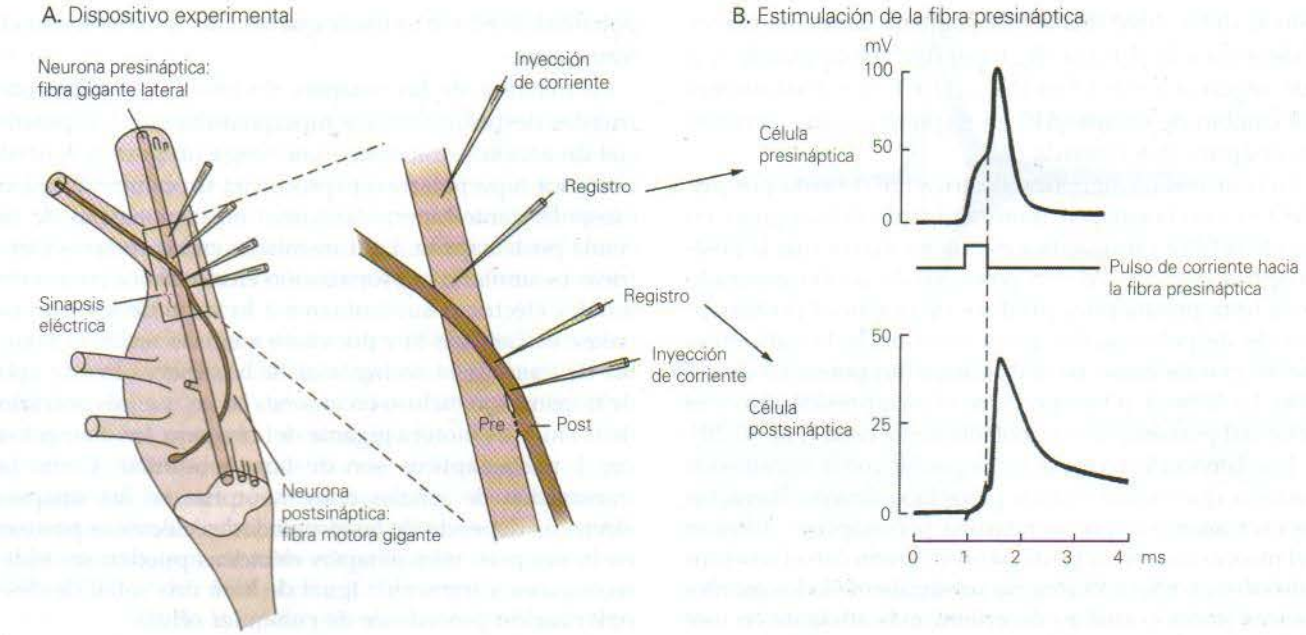


Figura 10-2. La transmisión sináptica eléctrica se demostró por primera vez en la sinapsis motora gigante del cangrejo. (Adaptado de Furshpan y Potter, 1957 y 1959.)

A. La neurona presináptica es la fibra gigante lateral que discurre a lo largo del cordón nervioso. La neurona postsináptica es la fibra motora que se proyecta desde el cuerpo celular en el ganglio hasta la periferia. Los electrodos para el paso de la corriente y para registrar el voltaje están colocados dentro de ambas células, la pre y la postsináptica.

B. La transmisión en una sinapsis eléctrica es prácticamente instantánea, ya que la respuesta postsináptica sigue a la estimulación presináptica en una fracción de un milisegundo. La línea discontinua muestra la correspondencia temporal de la respuesta en las dos células. Por el contrario, en las sinapsis químicas hay una demora entre los potenciales pre y postsinápticos (véase la Fig. 10-7).

parte interior de la membrana celular presináptica, lo que reduce su carga negativa y con ello despolariza la célula (véase el Capítulo 8).

En las sinapsis eléctricas, los canales intercelulares comunicantes que conectan las células pre y postsinápticas proporcionan una vía de baja resistencia (alta conductancia) para el paso de la corriente eléctrica entre las dos células. Así pues, una parte de la corriente inyectada en la célula presináptica fluye, a través de estos canales, a la postsináptica. Esta corriente deposita una carga positiva en la cara interna de la membrana de la célula postsináptica y la despolariza. La corriente pasa a continuación, a través de los canales iónicos de reposo, a la célula postsináptica (Fig. 10-1A). Si la despolarización supera el umbral, los canales iónicos sensibles al voltaje de la célula postsináptica se abren y generan un potencial de acción.

En las sinapsis químicas no hay una vía directa de baja resistencia entre las células pre y postsináptica. Así pues, la corriente inyectada en la célula presináptica fluye por los canales de reposo de la célula a la hendidura sináptica, siguiendo la vía de menor resistencia. Poca o ninguna corriente atraviesa la membrana externa de la célula postsináptica, que tiene una elevada resistencia (Fig. 10-1B). En su lugar, el potencial de acción de la neurona presináptica inicia la liberación de un transmisor químico, que difunde a través de la hendidura sináptica para interactuar con los receptores situados en la membrana de la célula postsináptica. La activación de los receptores hace que la célula se despolarice o se hiperpolarice.

Las sinapsis eléctricas proporcionan una transmisión instantánea de la señal

En las sinapsis eléctricas, la corriente que despolariza la célula postsináptica es generada directamente por los canales iónicos sensibles al voltaje de la célula presináptica. Así pues, estos canales no sólo tienen que despolarizar la célula presináptica por encima del umbral para un potencial de acción, sino que también tienen que generar suficiente corriente iónica para producir un cambio en el potencial de la célula postsináptica. Para generar una corriente tan grande, el terminal presináptico tiene que ser suficientemente grande para que su membrana contenga un gran número de canales iónicos. Al mismo tiempo, la célula postsináptica tiene que ser relativamente pequeña.

Esto se debe a que una célula pequeña tiene una mayor resistencia a la entrada (R_{en}) que una célula grande, y a que, según la ley de Ohm ($\Delta V = \Delta I \times R_{en}$), sufrirá un mayor cambio de voltaje (ΔV) en respuesta a una corriente presináptica determinada (ΔI).

La transmisión sináptica eléctrica fue descrita por primera vez en la sinapsis motora gigante del cangrejo, en donde la fibra presináptica es mucho mayor que la postsináptica (Fig. 10-2A). Un potencial de acción generado en la fibra presináptica produce un potencial postsináptico de despolarización que a menudo es lo suficientemente grande como para descargar un potencial de acción. La *latencia*, o tiempo entre el pico presináptico y el potencial postsináptico, es notablemente corta (Fig. 10-2B).

Una latencia tan corta es incompatible con la transmisión química, que requiere varios pasos bioquímicos: liberación de un transmisor por la neurona presináptica, difusión del mismo a la célula postsináptica, unión con el receptor específico, y apertura o cierre subsiguiente de los canales iónicos (todo lo cual se describirá más adelante en este mismo capítulo). Sólo la corriente que fluye directamente de una célula a otra puede producir la transmisión casi instantánea que se observa en la sinapsis motora gigante.

Una prueba más de la transmisión eléctrica es que el cambio de potencial de la célula postsináptica está en proporción directa con el tamaño y la forma del cambio de potencial en la célula presináptica. En una sinapsis eléctrica, cualquier cantidad de corriente en la célula presináptica desencadena una respuesta en la célula postsináptica. Incluso cuando se inyecta una corriente de despolarización subliminar en la neurona presináptica, la corriente fluye a la célula postsináptica y la despolariza (Fig. 10-3). En cambio, en una sinapsis química la corriente presináptica tiene que alcanzar el umbral para un potencial de acción antes de que la célula pueda liberar el transmisor.

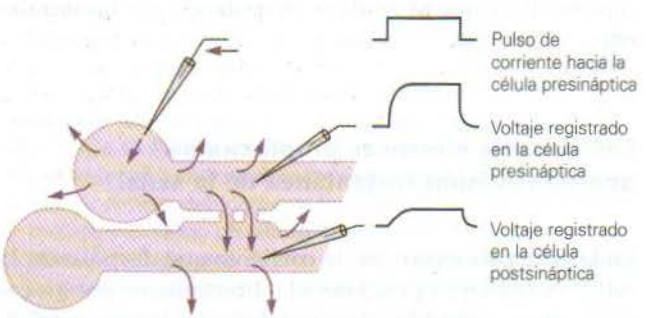


Figura 10-3. La transmisión eléctrica está graduada y se produce incluso cuando las corrientes en la célula presináptica están por debajo del umbral para un potencial de acción. Esto puede demostrarse despolarizando la célula presináptica con un pequeño pulso de corriente hacia fuera. La corriente pasa por un electrodo al tiempo que se registra el potencial de membrana con un segundo electrodo. Un estímulo despolarizante subliminar causa una despolarización pasiva en las células pre y postsináptica. (La corriente despolarizante hacia fuera está indicada por la deflexión hacia arriba.)

La mayoría de las sinapsis eléctricas transmiten corrientes despolarizantes e hiperpolarizantes. Un potencial de acción presináptico que tenga un gran potencial posterior hiperpolarizante producirá un cambio bifásico (despolarizante-hiperpolarizante) en el potencial de la célula postsináptica. La transmisión en las sinapsis eléctricas es similar a la propagación electrotónica pasiva de señales eléctricas subliminares a lo largo de los axones (véase el Capítulo 8) y por ello a menudo recibe el nombre de *transmisión electrotónica*. Se ha observado este tipo de transmisión incluso en uniones en las que, al contrario de la sinapsis motora gigante del cangrejo, los elementos pre y postsinápticos son de tamaño similar. Como la transmisión de señales entre neuronas en las sinapsis eléctricas depende de las propiedades eléctricas pasivas en la sinapsis, tales sinapsis eléctricas pueden ser bidireccionales y transmitir igual de bien una señal de despolarización procedente de cualquier célula.

Los canales intercelulares comunicantes conectan entre sí las células en una sinapsis eléctrica

La transmisión eléctrica se produce en una región de contacto especializada situada entre dos neuronas y denominada *unión intercelular comunicante*. En las sinapsis eléctricas, la separación entre dos neuronas es mucho menor (3.5 nm) que el espacio no sináptico normal entre neuronas (20 nm). Esta estrecha rendija está cerrada por los *canales intercelulares comunicantes*, estructuras proteicas especializadas que conducen el flujo de corriente iónica desde la célula presináptica a la postsináptica (Fig. 10-4).

Todos estos canales constan de un par de *hemicanales*, uno en la célula presináptica y el otro en la postsináptica. Estos hemicanales entran en contacto en el espacio que separa las dos membranas celulares y forman un puente continuo entre el citoplasma de ambas células (Fig. 10-4A). El poro del canal tiene un gran diámetro, de unos 1.5 nm, y este gran tamaño permite el paso de pequeños metabolitos intracelulares y de marcadores experimentales, como colorantes fluorescentes, entre las dos células.

Cada hemicanal recibe el nombre de *conexón*. Un conexón está formado por seis subunidades proteicas idénticas, denominadas *conexinas* (Fig. 10-4B). Cada conexina participa en dos conjuntos de interacciones. En primer lugar, cada conexina reconoce las otras cinco conexinas para formar un hemicanal. En segundo lugar, cada conexina de un hemicanal reconoce los dominios extracelulares de la conexina yuxtapuesta del hemicanal de la otra célula para formar el canal de conducción que pone en conexión ambas células.

Las conexinas de diferentes tejidos pertenecen todas ellas a una gran familia génica. Cada subunidad de conexina tiene cuatro dominios hidrófobos que, según se

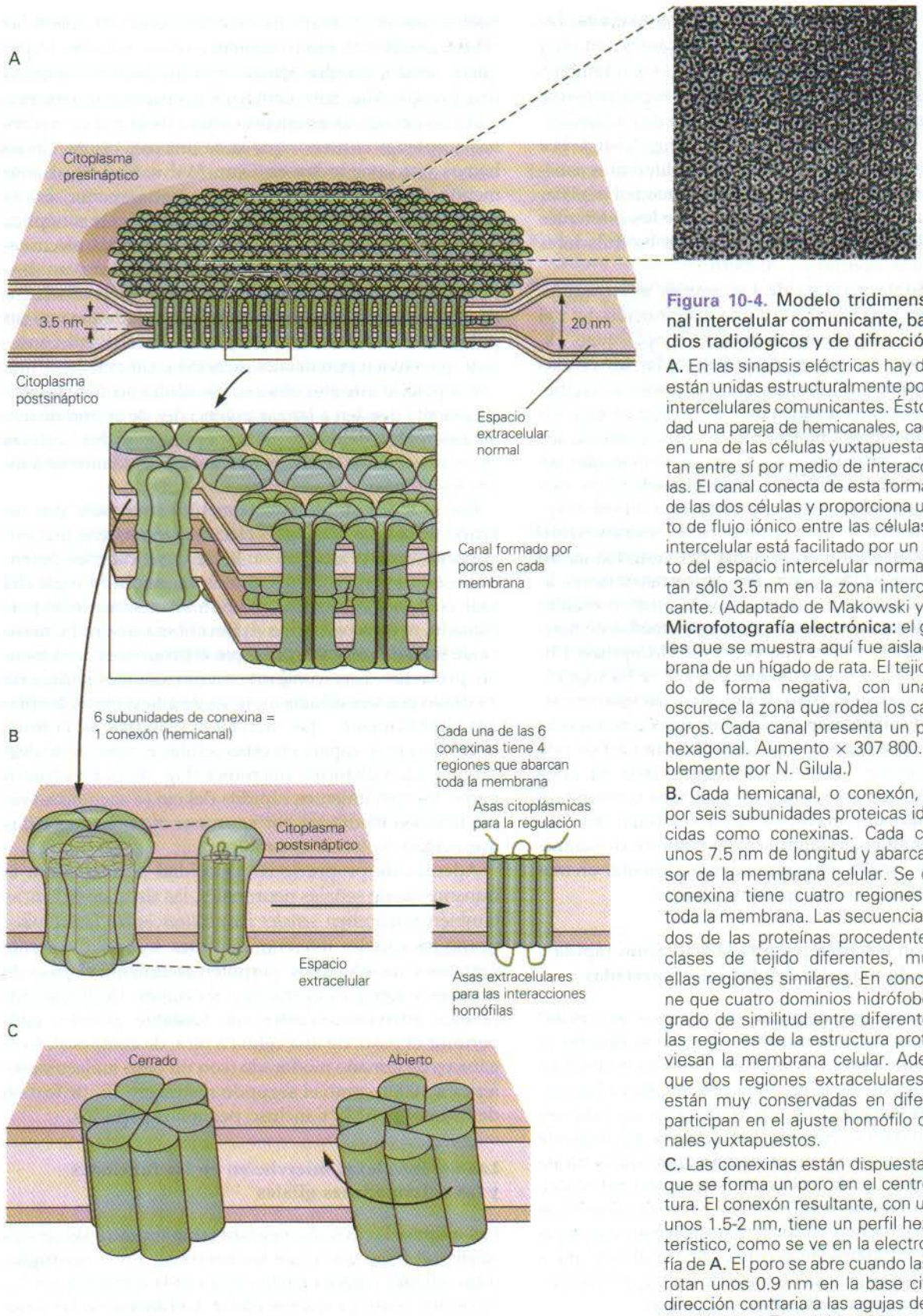


Figura 10-4. Modelo tridimensional del canal intercelular comunicante, basado en estudios radiológicos y de difracción electrónica.

A. En las sinapsis eléctricas hay dos células que están unidas estructuralmente por unos canales intercelulares comunicantes. Éstos son en realidad una pareja de hemicanales, cada uno de ellos en una de las células yuxtapuestas, que se ajustan entre sí por medio de interacciones homófilas. El canal conecta de esta forma el citoplasma de las dos células y proporciona un medio directo de flujo iónico entre las células. Este puente intercelular está facilitado por un estrechamiento del espacio intercelular normal (de 20 nm) a tan sólo 3.5 nm en la zona intercelular comunicante. (Adaptado de Makowski y cols., 1977.) **Microfotografía electrónica:** el grupo de canales que se muestra aquí fue aislado de la membrana de un hígado de rata. El tejido ha sido teñido de forma negativa, con una técnica que oscurece la zona que rodea los canales y en los poros. Cada canal presenta un perfil de forma hexagonal. Aumento × 307 800. (Cedido amablemente por N. Gilula.)

B. Cada hemicanal, o conexón, está formado por seis subunidades proteicas idénticas, conocidas como conexinas. Cada conexina tiene unos 7.5 nm de longitud y abarca todo el espesor de la membrana celular. Se cree que cada conexina tiene cuatro regiones que abarcan toda la membrana. Las secuencias de aminoácidos de las proteínas procedentes de muchas clases de tejido diferentes, muestran todas ellas regiones similares. En concreto, se supone que cuatro dominios hidrófobos con un alto grado de similitud entre diferentes tejidos son las regiones de la estructura proteica que atraviesan la membrana celular. Además, se cree que dos regiones extracelulares que también están muy conservadas en diferentes tejidos participan en el ajuste homófilo de los hemicanales yuxtapuestos.

C. Las conexinas están dispuestas de tal forma que se forma un poro en el centro de la estructura. El conexón resultante, con un diámetro de unos 1.5-2 nm, tiene un perfil hexagonal característico, como se ve en la electromicrofotografía de **A.** El poro se abre cuando las subunidades rotan unos 0.9 nm en la base citoplásmica en dirección contraria a las agujas de un reloj. (Según Unwin y Zampighi 1980.)

cree, abarcan todo el espesor de la membrana celular. Estos dominios de los canales intercomunicantes son muy similares en los diferentes tejidos, como lo son también los dominios extracelulares que están supuestamente implicados en el reconocimiento homófilo de los hemicanales de las células en yuxtaposición (Fig. 10-4C). Por otra parte, las regiones citoplásmicas de diferentes conexinas varían mucho, y estas variaciones pueden explicar por qué las uniones intercomunicantes de los diferentes tejidos son sensibles a diferentes factores moduladores que controlan su apertura y su cierre.

Por ejemplo, la mayoría de los canales intercomunicantes se cierran en respuesta a una disminución del pH citoplásmico o a una elevación del Ca^{2+} citoplásmico. Estas dos propiedades sirven para desacoplar las células lesionadas de otras células, ya que las primeras contienen concentraciones elevadas de Ca^{2+} y de protones. En algunas uniones intercomunicantes especializadas, los canales tienen compuertas sensibles al voltaje que les permiten conducir corrientes despolarizantes en una sola dirección, desde la célula presináptica a la postsináptica. Estas uniones reciben el nombre de *sinapsis rectificantes*. (La sinapsis motora gigante del cangrejo es un ejemplo de ellas.) Finalmente, los neurotransmisores liberados por sinapsis químicas cercanas pueden regular la apertura de canales intercomunicantes mediante reacciones metabólicas intracelulares (véase el Capítulo 13).

¿Cómo se abren y se cierran los canales? Se ha supuesto que, para exponer el poro de un canal, las seis conexinas de un hemicanal giran ligeramente unas con respecto a las otras, de una manera semejante al obturador de una cámara fotográfica. La inclinación concertada de unos Ångstroms en un extremo de cada conexina ocasiona un desplazamiento algo mayor en el otro extremo (Fig. 10-4B). Como vimos en el Capítulo 7, los cambios de conformación de los canales iónicos pueden representar un mecanismo habitual para su apertura y cierre.

La transmisión eléctrica permite la activación rápida y simultánea de todas las células interconectadas

¿Por qué resulta útil disponer de sinapsis eléctricas? Como ya hemos visto, la transmisión a través de ellas es extremadamente rápida, porque es el resultado del flujo directo de corriente de la neurona presináptica a la postsináptica. Y la velocidad es importante para algunas respuestas de huida. Por ejemplo, la respuesta del aleteo de la cola en la carpa dorada está mediada por una neurona gigante (conocida como célula de Mauthner) del tronco encefálico, que recibe señales de las neuronas sensitivas por medio de sinapsis eléctricas. Estas sinapsis eléctricas despolarizan rápidamente la célula de Mauthner, que a su vez activa las neuronas motoras de la cola, lo que permite al pez escapar rápidamente del peligro.

La transmisión eléctrica es también útil para conectar grandes grupos de neuronas. Como la corriente fluye al mismo tiempo a través de las membranas de todas las células acopladas eléctricamente, varias células de pequeño tamaño pueden actuar de forma coordinada como una grande. Más aún, debido al acoplamiento eléctrico entre las células, la resistencia eficaz de la red de neuronas acopladas es menor que la de una sola célula. Como hemos visto por la ley de Ohm ($\Delta V = \Delta I \times R$), cuanto menor sea la resistencia de una neurona, menor será la despolarización producida por una corriente sináptica de excitación. Así pues, las células acopladas eléctricamente precisan una mayor corriente sináptica para despolarizarlas hasta el umbral, en comparación con la corriente necesaria para que una célula aislada lanzara un potencial de acción. Esta propiedad hace difícil conseguir que envíen potenciales de acción; sin embargo, una vez superado este alto umbral, las células acopladas eléctricamente tienden a lanzar potenciales de acción de forma sincrónica, debido a que las corrientes de Na^+ activas generadas en una célula se transmiten rápidamente a todas las demás.

Por lo tanto, un comportamiento controlado por un grupo de células acopladas eléctricamente tiene una importante ventaja adaptativa: la de desencadenar potenciales de acción de forma explosiva, según la regla del todo o nada. Por ejemplo, cuando se ve seriamente perturbado, el caracol marino *Aplysia* libera una nube masiva de tinta de color púrpura que le proporciona un escudo protector. Este comportamiento estereotipado está mediado por tres células motoras de alto umbral, acopladas eléctricamente, que inervan la glándula de la tinta. Una vez que se supera en estas células el umbral de descarga, actúan de forma sincrónica (Fig. 10-5). En algunos peces, los movimientos rápidos del ojo (o sacudidas) están también mediados por neuronas motoras acopladas que actúan de forma sincrónica.

Además de proporcionar velocidad o sincronía a la transmisión de señales neuronales, las sinapsis eléctricas también transmiten *señales metabólicas* entre las células. Como los canales intercomunicantes son relativamente grandes y no selectivos, permiten fácilmente el paso de cationes e iones inorgánicos a su través. De hecho, los canales intercomunicantes son bastante grandes para permitir el paso, de una célula a otra, de compuestos orgánicos de tamaño moderado (con un peso molecular inferior a 1000), como el segundo mensajero IP_3 (trifosfato de inositol), cAMP e incluso pequeños péptidos.

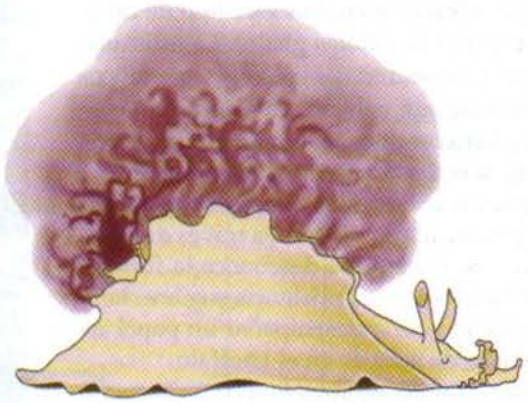
Las uniones laxas intervienen en las funciones y las enfermedades gliales

Las uniones laxas se encuentran también entre las células gliales, al igual que entre las neuronas. En la neuroglia, estas uniones parecen mediar tanto en la comunicación intercelular como en la intracelular. La función de las uniones laxas en el transporte de señales entre células gliales se observa mejor en el encéfalo, donde astrocitos individua-

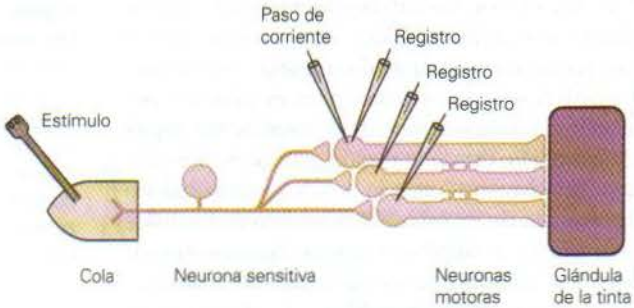
Figura 10-5. Las neuronas motoras acopladas eléctricamente y que se activan juntas pueden producir efectos instantáneos. El efecto mostrado aquí es la liberación de una nube protectora de tinta por el caracol marino *Aplysia*. (Adaptado de Carew y Kandel, 1976.)

A. Neuronas sensitivas del ganglio de la cola establecen sinapsis con tres neuronas motoras dirigidas hacia la glándula de la tinta. Las neuronas motoras están interconectadas por medio de sinapsis eléctricas.

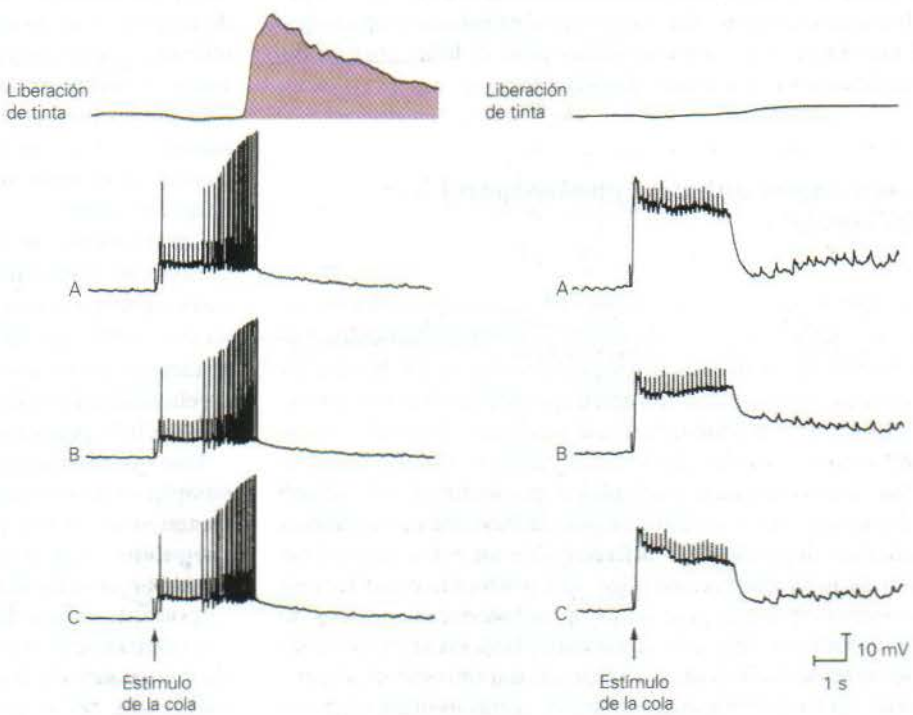
B. Una serie de estímulos aplicada a la cola produce una descarga sincronizada en las tres neuronas motoras. **1.** Cuando las neuronas motoras están en reposo, el estímulo desencadena una serie de potenciales de acción idénticos en las tres células. Esta actividad sincrónica de las neuronas motoras da lugar a la liberación de tinta. **2.** Cuando las células están hiperpolarizadas, el estímulo no puede desencadenar potenciales de acción porque las células están demasiado lejos de su nivel umbral. En estas condiciones, la respuesta de salida de la tinta está bloqueada.



A Circuito nervioso de la respuesta de lanzamiento de tinta



B Respuesta de las células motoras a la estimulación de la cola



les están conectados entre sí mediante este tipo de uniones para formar una red de células gliales. La estimulación eléctrica de las vías neuronales en cortes encefálicos puede desencadenar un aumento del Ca^{2+} intracelular en algunos astrocitos. Esto produce una onda de Ca^{2+} intracelular a través de la red astrocitaria, que se desplaza a una velocidad próxima a 1 μm/ms. Se piensa que estas ondas de Ca^{2+} se propagan por difusión a través de canales intercomunicantes. Aunque se desconoce la función precisa de esas ondas de Ca^{2+}, su existencia sugiere claramente que la neuroglia podría desempeñar un papel activo en la transmisión de señales en el encéfalo.

La prueba de que las uniones laxas favorecen la comunicación dentro de una célula glial aislada se encuentra en las células de Schwann de la vaina mielínica. Como hemos visto en el Capítulo 4, las capas sucesivas de mielina están conectadas por uniones laxas, que pueden servir para mantener juntas dichas capas de mielina. Sin embargo, también pueden ser importantes para el paso de pequeños metabolitos e iones a través de las muchas capas de mielina intermedias, desde la región perinuclear externa de la célula de Schwann hasta la región periaxonal interna. La importancia de estos canales intercomunicantes se pone de manifiesto en algunas enfermedades neurológicas genéticas. Por ejemplo, la forma ligada al cromosoma X de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que causa una desmielinización, es el resultado de mutaciones aisladas en uno de los genes de conexina (conexina32) expresados en la célula de Schwann. Esas mutaciones impiden que esta conexina forme canales intercomunicantes funcionales, que son esenciales para el flujo normal de metabolitos en la célula de Schwann.

Las sinapsis químicas pueden amplificar las señales

A diferencia de lo que sucede en las sinapsis eléctricas, en las químicas no existe ninguna continuidad estructural entre las neuronas pre y postsinápticas. De hecho, en las sinapsis químicas, la región que separa la célula presináptica de la postsináptica —la *hendidura sináptica*— suele ser algo más ancha (20-40 nm), y a veces mucho más ancha, que el espacio intercelular no sináptico adyacente (20 nm). Como resultado de ello, la transmisión sináptica química depende de la liberación de un neurotransmisor por la neurona presináptica. Un *neurotransmisor* es una sustancia química que se une a receptores específicos de la membrana de la célula postsináptica. En la mayoría de las sinapsis químicas, la liberación del transmisor se produce en los *terminales presinápticos*, que son unos engrosamientos especializados del axón. Los terminales presinápticos contienen grupos de *vesículas sinápticas individuales*, cada una de las cuales está ocupada por varios miles de moléculas de un transmisor específico (Fig. 10-6).

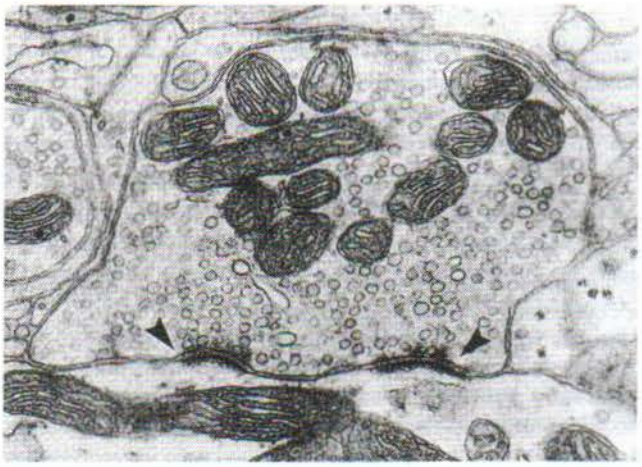


Figura 10-6. La hendidura sináptica separa la membrana de las células pre y postsinápticas en las sinapsis químicas. Esta ultramicrofotografía muestra la estructura fina de un terminal presináptico en el cerebelo. Las grandes estructuras oscuras son mitocondrias. Los numerosos cuerpos redondos son vesículas que contienen el neurotransmisor. Los engrosamientos oscuros de aspecto deshilachado a lo largo del lado presináptico de la hendidura (**flechas**) son áreas especializadas, denominadas zonas activas, consideradas como lugares de arribada y liberación de las vesículas. (Cortesía de J. E. Heuser y T. S. Reese.)

Las vesículas sinápticas se acumulan en regiones de la membrana especializadas para la liberación del transmisor, y conocidas como *zonas activas*. Durante la descarga de un potencial de acción presináptico, el Ca^{2+} entra en el terminal presináptico a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje en la zona activa. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} hace que las vesículas se fusionen con la membrana presináptica y liberen su neurotransmisor en la hendidura sináptica, proceso denominado *exocitosis*.

Las moléculas del transmisor difunden a continuación a través de la hendidura sináptica y se unen a los receptores de la membrana de la célula postsináptica. Ésta, a su vez, activa los receptores, lo que hace que se abran o se cierren los canales iónicos. El flujo iónico que resulta de ello altera la conductancia y el potencial de membrana de la célula postsináptica (Fig. 10-7).

Estos diferentes pasos son los responsables del retraso sináptico en las sinapsis químicas, retraso que puede ser de tan sólo 0.3 ms, pero que a menudo dura varios milisegundos, o más aún. Aunque la transmisión química no posee la velocidad de las sinapsis eléctricas, tiene la importante propiedad de la *amplificación*. Con la activación de una sola vesícula sináptica se liberan varios miles de moléculas de transmisor almacenadas en ella. Normalmente, no se precisan más que dos moléculas del transmisor para abrir un solo canal iónico postsináptico. En consecuencia, la acción de una vesícula sináptica puede abrir miles de canales iónicos en la célula postsináptica. De esta manera, un pequeño terminal nervioso pre-

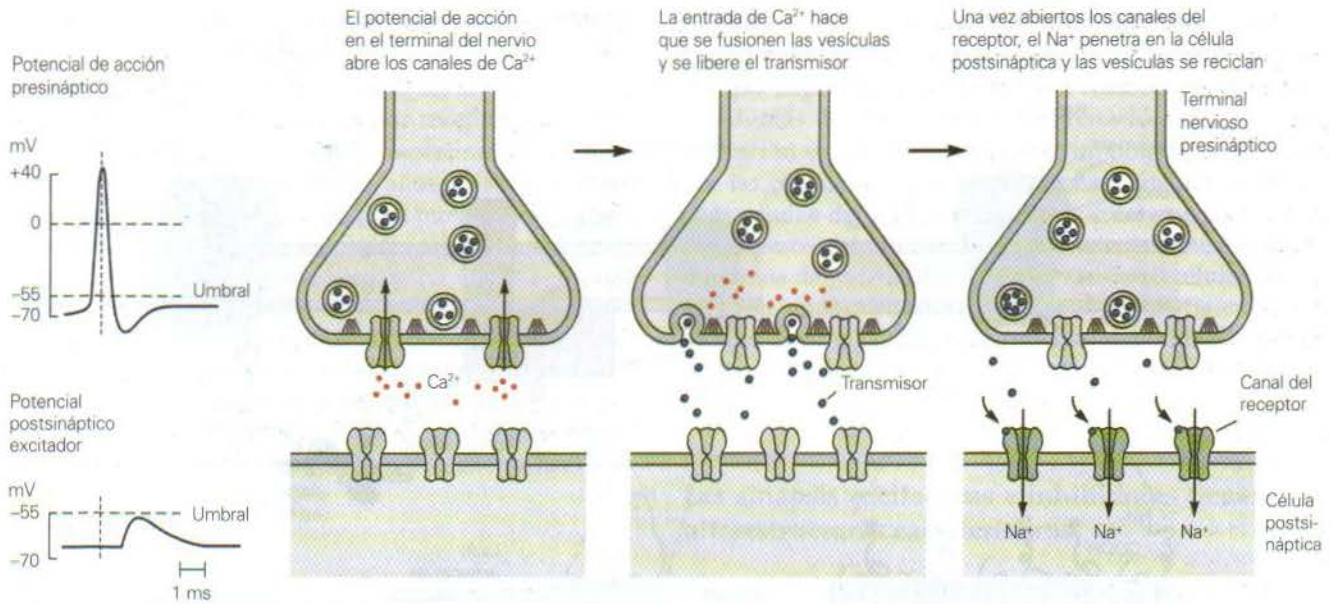


Figura 10-7. La transmisión sináptica en las sinapsis químicas comprende varios pasos. Un potencial de acción que llega al terminal de un axón presináptico hace que se abran los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje en la zona activa. El flujo hacia dentro de Ca^{2+} produce una elevada concentración de ese ion cerca de la zona activa, que a su vez hace que las vesículas con el neurotransmisor se fusionen con la membrana celular presináptica y liberen su contenido en la hendidura sináptica (proceso denominado exocitosis). Las moléculas de neurotransmisor liberadas difunden, a continuación, a través de la hendidura sináptica y se unen a receptores específicos de la membrana postsináptica. Estos receptores hacen que se abran (o se cierren) los canales iónicos, y de esta forma cambian la conductancia y el potencial de la membrana en la célula postsináptica. El complejo proceso de transmisión sináptica química es el responsable del retardo entre potenciales de acción en las células pre y postsinápticas, en comparación con la transmisión prácticamente instantánea de las señales en las sinapsis eléctricas (véase la Fig. 10-2B). Los filamentos grises representan los sitios de arribada y liberación de la zona activa.

sináptico, que no genera más que una débil corriente eléctrica, puede liberar miles de moléculas del transmisor, que pueden despolarizar incluso una gran célula postsináptica.

Los transmisores químicos se unen a los receptores postsinápticos

La transmisión sináptica química puede dividirse en dos pasos: un paso de *transmisión*, en el que la célula presináptica libera un mensajero químico, y un paso de *recepción*, en el que el transmisor se une a las moléculas receptoras de la célula postsináptica.

El proceso de transmisión se parece al de liberación de una glándula endocrina, y la transmisión sináptica química puede contemplarse como una forma modificada de secreción hormonal. Tanto las glándulas endocrinas como los terminales presinápticos liberan una sustancia química cuya función es la transmisión de señales, y ambos constituyen ejemplos de secreción regulada (Capítulo 4). De forma similar, tanto las glándulas endocrinas como las neuronas se encuentran normalmente a cierta distancia de las células sobre las que actúan. Sin embargo, existe una importante diferencia entre ellas. La hormona liberada por la glándula se desplaza por la corriente sanguínea hasta que interactúa con todas las células que contienen un receptor apropiado. La neurona, por otra parte, no suele estar en comunicación más que con células específicas, aquellas con las que forma sinapsis. La comunicación consiste en el envío, por parte de una neurona presináptica, de un potencial de acción a lo largo de su axón hasta el terminal de éste, lugar donde la señal eléctrica desencadena la liberación enfocada del transmisor químico en una célula determinada. Así pues, la señal química sólo se desplaza una corta distancia hasta su diana. Por lo tanto, la transmisión neuronal de señales tiene dos características especiales: es rápida y está dirigida de forma precisa.

Para conseguir esa liberación muy dirigida y centrada, la mayoría de las neuronas tienen una maquinaria secretora especializada, las zonas activas. En las neuronas sin zonas activas, la distinción entre transmisión neuronal y hormonal se vuelve difusa. Por ejemplo, las neuronas del sistema nervioso autónomo que inervan el músculo liso residen a cierta distancia de sus células postsinápticas y no tienen lugares especializados de liberación en sus terminales. La transmisión sináptica entre estas células es más lenta y más difusa. Además, en un conjunto de terminales puede liberarse un transmisor en una zona activa, como un transmisor convencional que actúa directamente sobre las células vecinas, mientras que en otro lugar puede ser liberado de forma menos centrada, como

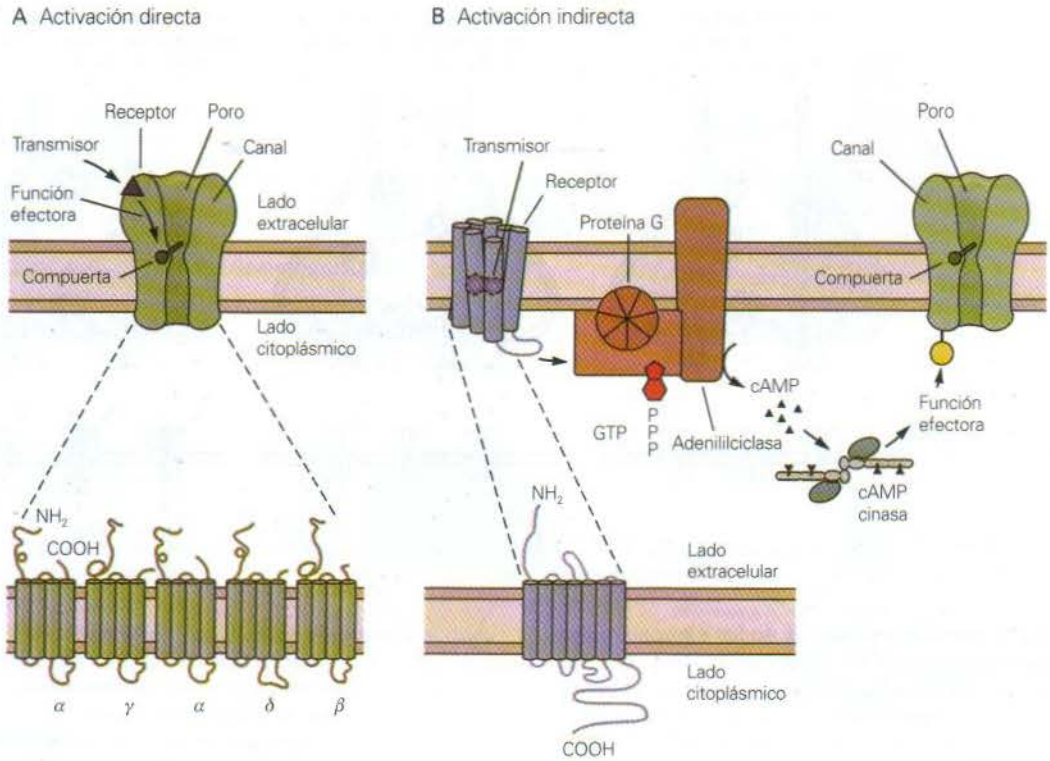


Figura 10-8. Los neurotransmisores actúan directamente o indirectamente sobre los canales iónicos que regulan el flujo de corriente en las neuronas.

A. La activación directa de los canales iónicos está mediada por receptores ionotrópicos. Este tipo de receptor forma parte integral de la misma macromolécula que forma el canal que regula, y por ello a veces se le conoce como canal de receptor o canal activado por un ligando. Muchos receptores ionotrópicos están compuestos por cinco subunidades, de las que cada una parece contener cuatro regiones helicoidales α que abarcan toda la membrana (véase los Capítulos 11 y 12).

B. La apertura y el cierre indirectos de las compuertas están mediados por la activación de receptores metabotrópicos. Este tipo de receptor es distinto de los canales iónicos que regula. El receptor activa una proteína que enlaza GTP (proteína G), la cual, a su vez, activa una cascada de segundos mensajeros que modula la actividad del canal. Aquí, la proteína G, estimula la adenililciclasa, que convierte ATP en cAMP. El cAMP activa la proteína cinasa dependiente de cAMP (cAMPcinasa), que fosforila el canal (P), lo que lleva a un cambio de la función. (La acción de los segundos mensajeros para la regulación de los canales iónicos se describe en detalle en el Capítulo 13.) El receptor metabotrópico típico se compone de una única subunidad con siete regiones helicoidales α que abarcan toda la membrana y que se unen al ligando dentro del plano de la membrana.

un regulador, y producir una acción más difusa, y en un tercer lugar, puede ser liberado en la corriente sanguínea, como una neurohormona.

Aunque hay diversas sustancias químicas que pueden servir de neurotransmisores, entre ellas moléculas y péptidos de pequeño tamaño (véase el Capítulo 15), la acción de un transmisor en la célula postsináptica no depende de las propiedades químicas del mismo, sino más bien de las propiedades de los receptores que lo reconocen y unen. Por ejemplo, la acetilcolina (ACh) puede excitar algunas células postsinápticas e inhibir otras, e incluso en otras diferentes puede producir tanto excitación como inhibición. Es el receptor el que determina si una sinapsis colinérgica es excitadora o inhibidora, y si un canal iónico será activado directamente por el transmisor o indirectamente a través de un segundo mensajero.

Dentro de un grupo de animales íntimamente relacionados entre sí, una sustancia transmisora determinada enlaza a familias conservadas de receptores y se asocia con funciones fisiológicas específicas. Por ejemplo, en los vertebrados, la ACh produce una excitación sináptica en la unión neuromuscular mediante su acción sobre un tipo especial de receptor de ACh excitador. También reduce el ritmo cardíaco al actuar sobre un tipo especial de receptor de ACh inhibidor.

La noción de receptor fue introducida a finales del siglo XIX por el bacteriólogo alemán Paul Ehrlich, para explicar la acción selectiva de las toxinas y otros agentes farmacológicos y la gran especificidad de las reacciones inmunológicas. En 1900, Ehrlich escribía: «Las sustancias químicas sólo son capaces de ejercer una acción sobre los elementos tisulares con los que pueden establecer una

relación química íntima... [Esta relación] debe ser específica. Los grupos [químicos] deben adaptarse unos a otros... como una cerradura y su llave.» En 1906, el farmacólogo inglés John Langley propuso que la sensibilidad del músculo esquelético al curare y a la nicotina se debía a una «molécula receptora». Una teoría de la función receptora fue desarrollada posteriormente por los discípulos de Langley (en particular, Eliot Smith y Henry Dale), desarrollo que se basaba en estudios coincidentes de cinética enzimática y de interacciones cooperativas entre pequeñas moléculas y proteínas. Como veremos en el capítulo próximo, la «molécula receptora» de Langley ha sido aislada y caracterizada como el recepto de ACh de la unión neuromuscular.

Todos los receptores de transmisores químicos tienen dos características bioquímicas en común:

1. Son proteínas que abarcan todo el espesor de la membrana. La región expuesta al medio externo de la célula reconoce y enlaza el transmisor procedente de la célula presináptica.
2. Llevan a cabo una función activa dentro de la célula diana. Los receptores normalmente influyen en la apertura o el cierre de los canales iónicos.

Los receptores postsinápticos activan los canales iónicos de forma directa o indirecta

Los neurotransmisores químicos controlan de forma directa o indirecta la apertura de los canales iónicos de la célula postsináptica. Las dos clases de acción del transmisor están mediadas por proteínas receptoras derivadas de diferentes familias de genes.

Los receptores que abren y cierran los canales de forma directa, como el receptor nicotínico de ACh en la unión neuromuscular, son proteínas integrales de la membrana. Varias subunidades forman una sola macromolécula, que contiene un dominio extracelular que forma el receptor del transmisor y otro que abarca toda la membrana y forma un canal iónico (Fig. 10-8A). Esos receptores son conocidos a menudo como *receptores ionotrópicos*. Tras unir el neurotransmisor, el receptor sufre un cambio de conformación que da lugar a la apertura del canal. Las acciones de los receptores ionotrópicos, también conocidos como canales receptores o canales sensibles a un ligando, serán estudiados con mayor detalle en el Capítulo 11.

Los receptores que activan de forma indirecta los canales iónicos, como los diferentes tipos de receptores de noradrenalina o de serotonina de las sinapsis de la corteza cerebral, son macromoléculas distintas de los canales iónicos a los que afectan. Estos receptores actúan modificando las reacciones metabólicas intracelulares, y a menudo se los conoce como *receptores metabotrópicos*. La activación de estos receptores estimula muy a menudo la producción de segundos mensajeros, pequeños metabolitos intracelulares de difusión libre, como cAMP y diacilglicerol. Muchos de estos segundos mensajeros activan las proteína cinasas, enzimas que fosforilan diferentes proteínas del sustrato. En muchos casos, las proteína cinasas fosforilan directamente los canales iónicos, causando su apertura o su cierre. Las acciones del receptor metabotrópico serán estudiadas en detalle en el Capítulo 13.

Los receptores ionotrópicos y metabotrópicos tienen funciones diferentes. Los primeros producen acciones sinápticas relativamente rápidas, que no duran más que milisegundos. Se encuentran por lo general en circuitos neuronales que median en comportamientos rápidos, como el reflejo receptor de extensión. Los receptores metabotrópicos producen acciones sinápticas más lentas, que duran segundos o minutos. Estas acciones más lentas pueden regular el comportamiento modificando la excitabilidad de las neuronas y la fuerza de las conexiones sinápticas de las funciones mediadas por el circuito neural. Tales vías sinápticas reguladoras a menudo actúan como vías de reforzamiento fundamentales para el proceso del aprendizaje.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

Lecturas seleccionadas

Bennett MV. 1997. Gap junctions as electrical synapses. J Neurocytol 26:349-366.

Eccles JC. 1976. From electrical to chemical transmission in the central nervous system. The closing address of the Sir Henry Dale Centennial Symposium. Notes Rec R Soc Lond 30:219-230.

Furshpan EJ, Potter DD. 1959. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. J Physiol (Land) 145:289-325.

Goodenough DA, Goliger JA, Paul DL. 1996. Connexins, connexons, and intercellular communication. Ann Rev Biochem 65:475-502.

Jessell TM, Kandel ER. 1993. Synaptic transmission: a bidirectional and a self-modifiable form of cell-cell communication. Cell 72(Suppl):1-30.

Unwin N. 1993. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels. Cell 72(Suppl):31-41.

Referencias

Beyer EC, Paul DL, Goodenough DA. 1987. Connexin43: a protein from rat heart homologous to a gap junction protein from liver. J Cell Biol 105:2621-2629.

Bruzzone R, White TW, Scherer SS, Fischbeck KH, Paul DL. 1994. Null mutations of connexin 32 in patients with x-linked Charcot-Marie-Tooth disease. Neuron 13:1253-1260.

Carew TJ, Kandel ER. 1976. Two functional effects of decreased conductance EPSP's: synaptic augmentation and increased electrotonic coupling. Science 192:150-153.

Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. 1990. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. Science 247:470-473.

Dale H. 1935. Pharmacology and nerve-endings. Proc R Soc Med (Lond) 28:319-332.

Eckert R. 1988. Propagation and transmission of signals. In: *Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations*, 3rd ed, pp. 134-176. New York: Freeman.

Ehrlich P. 1900. On immunity with special reference to cell life. Croonian Lect Proc R Soc Lond 66:424-448.

Furshpan EJ, Potter DD. 1957. Mechanism of nerve-impulse transmission at a crayfish synapse. Nature 180:342-343.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261-294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Jaslove SW, Brink PR. 1986. The mechanism of rectification at the electrotonic motor giant synapse of the crayfish. Nature 323:63-65.

Langley JN. 1906. On nerve endings and on special excitable substances in cells. Proc R Soc Lond B Biol Sci 78:170-194.

Loewi O, Navratil E. 1926. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. X. Mitteilung: über das Schicksal des Vagusstoffs. Pflügers Arch. 214:678-688; 1972. Translated in: On the humoral propagation of cardiac nerve action. Communication X. The fate of the vagus substance. In: I Cooke, M Lipkin Jr (eds). *Cellular Neurophysiology: A Source Book*, pp. 478-485. New York: Holt, Rinehart and Winston.

Makowski L, Caspar DLD, Phillips WC, Baker TS, Goodenough DA. 1984. Gap junction structures. VI. Variation and conservation in connexon conformation and packing. Biophys J 45:208-218.

Pappas GD, Waxman SG. 1972. Synaptic fine structure—morphological correlates of chemical and electrotonic transmission. In: GD Pappas, DP Purpura (eds). *Structure and Function of Synapses*, pp. 1-43. New York: Raven.

Ramón y Cajal S. 1894. La fine structure des centres nerveux. Proc R Soc Lond 55:444-468.

Ramón y Cajal S. 1911. *Histologie du Système Nerveux de l'Homme & des Vertébrés*, Vol. 2. L Azoulay (transl). Paris: Maloine; 1955. Reprint. Madrid: Instituto Ramón y Cajal.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven: Yale Univ. Press.

Unwin PNT, Zampighi G. 1980. Structure of the junction between communicating cells. Nature 283:545-549.

11

Propagación de señales en la sinapsis nervio-músculo: transmisión activada directamente

La unión neuromuscular es un ejemplo bien estudiado de transmisión sináptica activada directamente

La neurona motora excita el músculo mediante la apertura de canales iónicos en la placa terminal

El potencial sináptico en la placa terminal es producido por la corriente iónica que fluye a través de canales sensibles a la acetilcolina

Los canales iónicos de la placa terminal son permeables tanto para el sodio como para el potasio

El flujo de corriente a través de canales iónicos aislados puede ser medido mediante el registro de zona

Los canales individuales sensibles a la acetilcolina conducen una corriente unitaria

Cuatro factores determinan la corriente en la placa terminal

Se conocen las propiedades moleculares de los canales sensibles a la acetilcolina en la sinapsis nervio-músculo

Los canales sensibles a ligandos de la acetilcolina difieren de los sensibles al voltaje

Una sola macromolécula forma el canal y el receptor de acetilcolina de tipo nicotínico

Resumen

Apéndice: la corriente de la placa terminal puede calcularse mediante un circuito equivalente

LA COMUNICACIÓN SINÁPTICA en el encéfalo se basa principalmente en mecanismos químicos. Sin embargo, antes de estudiar las complejidades de la transmisión sináptica química en el encéfalo, será útil examinar los rasgos básicos de dicha transmisión donde fue estudiada en primer lugar y donde sigue entendiéndose mejor, es decir, en las sinapsis nervio-músculo, o sitios de unión entre una neurona motora y una fibra de músculo esquelético.

La sinapsis nervio-músculo es un lugar ideal para estudiar la transmisión química de señales, debido a que es relativamente sencilla y también muy accesible para la experimentación. La célula muscular es lo suficientemente grande como para acomodar los dos o más microelectrodos necesarios para tomar medidas eléctricas. Además, la célula muscular postsináptica está normalmente inervada por un solo axón presináptico, en contraste con las conexiones convergentes de las células nerviosas centrales. Y lo que es más importante, la transmisión química en la sinapsis nervio-músculo implica un mecanismo relativamente sencillo. La liberación directa del neurotransmisor desde el nervio presináptico abre un solo tipo de canal iónico en la membrana postsináptica.

La unión neuromuscular es un ejemplo bien estudiado de transmisión sináptica activada directamente

El axón de la neurona motora inerva el músculo en una región especializada de la membrana muscular denominada *placa terminal* (véase la Fig. 11-1). El axón motor pierde su vaina mielínica al llegar a la fibra muscular, y allí se divide en varias ramas finas. Los extremos de éstas forman múltiples expansiones o varicosidades, denominadas *botones sinápticos*, por las cuales la neurona motora libera su transmisor (Fig. 11-1). Cada botón está colocado sobre un *pliegue de unión*, que es una profunda depresión situada en la superficie de la fibra muscular postsináptica que contiene los receptores del transmisor (Fig. 11-2).

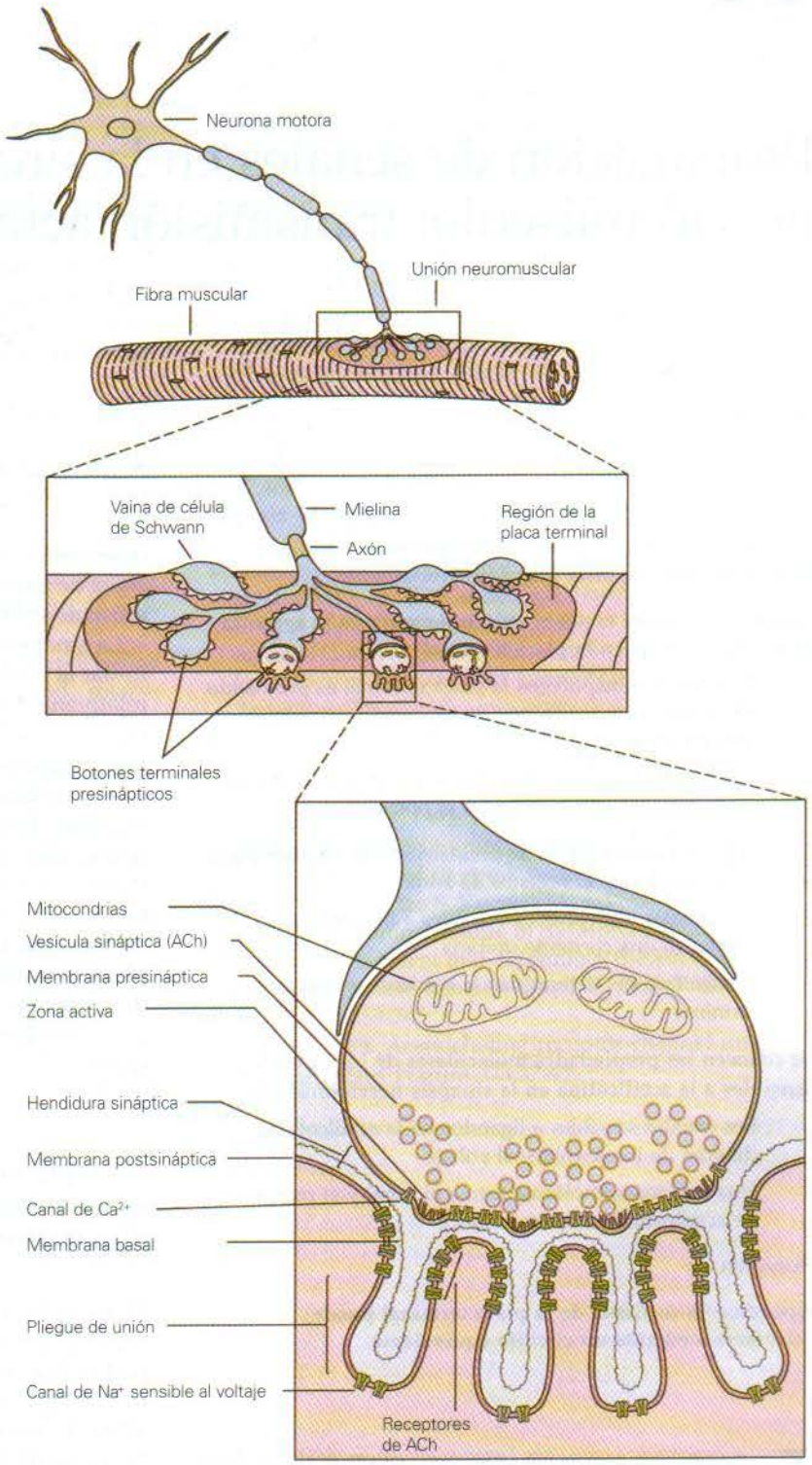


Figura 11-1. La unión neuromuscular puede verse fácilmente con el microscopio óptico. En el músculo, el axón motor se divide en varias ramas finas de unas 2 μm de espesor. Cada rama forma múltiples engrosamientos, denominados botones presinápticos, que están cubiertos por una fina capa de células de Schwann. Los botones descansan sobre una región especializada de la membrana de la fibra muscular, la *placa terminal,* y están separados de esa membrana por una *hendidura sináptica* de 100 nm. Cada botón presináptico contiene mitocondrias y vesículas sinápticas agrupadas alrededor de las *zonas activas,* donde se libera el transmisor acetilcolina (ACh). Inmediatamente por debajo de cada botón hay varios *pliegues de unión* en la placa terminal, que contienen una gran densidad de receptores de ACh en sus crestas. La fibra muscular está cubierta por una capa de tejido conjuntivo, la *membrana basal* (o lámina basal), que consta de colágeno y glucoproteínas. Tanto el terminal presináptico como la fibra muscular secretan proteínas a la membrana basal, incluida la enzima acetilcolinesterasa, que inactiva la ACh liberada por el terminal presináptico mediante su descomposición en acetato y colina. La membrana basal también organiza la sinapsis alineando los botones presinápticos con los pliegues de unión postsinápticos. (Adaptado en parte de McMahan y Kuffler, 1971.)

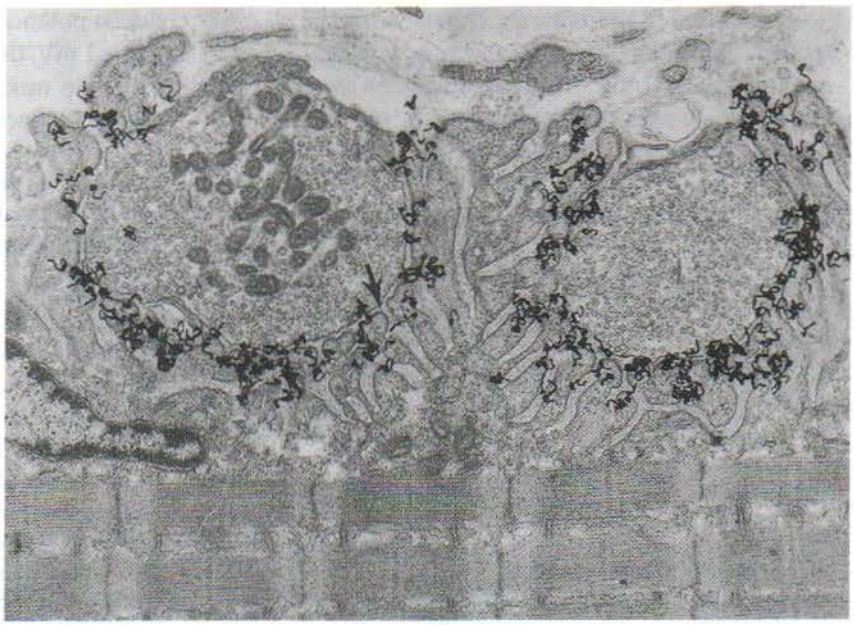


Figura 11-2. Ultramicrografía autorradiográfica de la unión neuromuscular de un vertebrado, que muestra la localización de los receptores de ACh (granos revelados en negro) en el tercio superior de los pliegues de unión postsinápticos. Esta región rica en receptores se caracteriza por una mayor densidad de la membrana por detrás de la unión (**flecha**). La membrana fue incubada con un marcador, la α-bungarotoxina, que se enlaza al receptor de ACh. La desintegración radiactiva da lugar a la emisión de partículas radiactivas que fijan los granos de plata (**granos oscuros**). Aumento × 18 000. (De Salpeter, 1987.)

El transmisor liberado por el terminal axónico es la acetilcolina (ACh), y el receptor de la membrana muscular es el receptor de ACh de tipo nicotínico (Fig. 11-3)[1].

Las membranas pre y postsinápticas están separadas por una hendidura sináptica de unos 100 nm de anchura. Dentro de la hendidura se encuentra una membrana basal compuesta por colágeno y otras proteínas de la matriz extracelular. La enzima acetilcolinesterasa, que se hidroliza rápidamente a ACh, está anclada a las fibrillas de colágeno de las membranas basales. En la célula muscular, en la región situada por debajo de la cresta del pliegue de unión, y extendiéndose al interior del pliegue, la membrana es rica en canales de Na^+ sensibles al voltaje.

Cada botón presináptico contiene toda la maquinaria necesaria para liberar el neurotransmisor. Esto incluye las *vesículas sinápticas*, que contienen el transmisor ACh, y la *zona activa*, que es una parte de la membrana especializada en la liberación vesicular del transmisor (véase la Fig. 11-1). Cada zona activa de la membrana presináptica está colocada frente a un pliegue de unión de la célula postsináptica. En la cresta de cada pliegue, los receptores de ACh están agrupados formando una retícula, con una densidad de unos 10 000 receptores por micra cuadrada (Figs. 11-2 y 11-3). Además, cada zona activa contiene canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje que permiten la entrada de Ca^{2+} en el terminal con cada potencial de acción (véase la Fig. 11-1). Este flujo de Ca^{2+} hacia dentro desencadena la fusión de las vesículas sinápticas en las zonas activas con la membrana plasmática, y esa fusión lleva a la liberación del contenido de la vesícula en la hendidura sináptica.

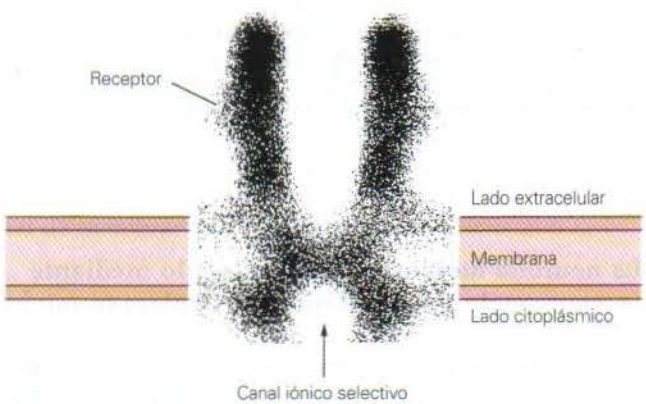


Figura 11-3. Imagen ultramiscroscópica reconstruida del complejo canal-receptor de ACh en el pez *Torpedo californica*. La imagen fue obtenida mediante procesamiento por ordenador de imágenes de receptores de ACh teñidas negativamente. La resolución es de 1.7 nm, lo suficientemente fina para permitir ver las estructuras en general, pero demasiado grosera para resolver los átomos individuales. El diámetro total del receptor y su canal es de unos 8.5 nm. El poro es ancho en la superficie externa e interna de la membrana, pero se estrecha de manera considerable dentro de la bicapa lipídica. El canal se extiende algo dentro del espacio extracelular. (Adaptado de Toyoshima y Unwin, 1988.)

[1] Hay dos tipos básicos de receptores de ACh: nicotínico y muscarínico. El receptor nicotínico es un receptor ionotrópico, mientras que el muscarínico es un receptor metabotrópico (véase el Capítulo 10). Ambos receptores pueden ser distinguidos entre sí también porque algunos fármacos que simulan la acción de la ACh, es decir, la nicotina y la muscarina, se enlazan exclusivamente a uno u otro tipo de receptor de ACh. En el Capítulo 13 nos ocuparemos de los receptores muscarínicos de ACh.

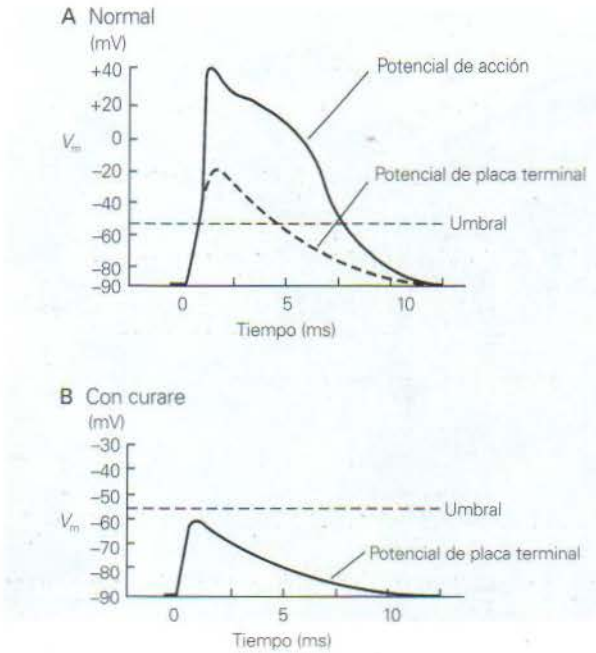


Figura 11-4. El potencial de la placa terminal puede ser aislado farmacológicamente para su estudio.

A. En condiciones normales, la estimulación del axón motor produce un potencial de acción en una célula de músculo esquelético. La **línea discontinua** muestra el tiempo inferido del potencial de la placa terminal que desencadena el potencial de acción.

B. El potencial de la placa terminal puede ser aislado en presencia de curare, que bloquea la unión de ACh a su receptor e impide de esa manera que el potencial de la placa terminal alcance el umbral para un potencial de accion (**línea discontinua**). De esta manera, pueden ser estudiados las corrientes y los canales que contribuyen al potencial de la placa terminal, que son diferentes de los que producen el potencial de acción. Los valores del potencial de reposo (–90 mV) y de los potenciales de la placa terminal y de acción, mostrados en estos registros intracelulares, son típicos del músculo esquelético de un vertebrado.

La neurona motora excita el músculo mediante la apertura de canales iónicos en la placa terminal

Tras la liberación de ACh en el terminal nervioso motor, la membrana de la placa terminal se despolariza rápidamente. El potencial postsináptico excitador de la célula muscular recibe el nombre de *potencial de placa terminal*. La amplitud de este potencial es muy grande; la estimulación de una sola célula motora produce un potencial sináptico de unos 70 mV. Este cambio de potencial suele ser lo suficientemente grande para activar rápidamente los canales de Na^+ sensibles al voltaje en los pliegues de unión. Esto convierte al potencial de placa terminal en un potencial de acción, que se propaga a lo largo de la fibra muscular. (En contraste con ello, la mayoría de las neuronas presinápticas del sistema nervioso central producen potenciales postsinápticos con una amplitud inferior a 1 mV, de forma que se precisa la entrada de potenciales de muchas neuronas presinápticas para generar allí un potencial de acción.

El potencial sináptico en la placa terminal es producido por la corriente iónica que fluye a través de canales sensibles a la acetilcolina

El potencial de placa terminal fue estudiado por primera vez con detalle en los años 50, por Paul Fatt y Bernard Katz, mediante registros de voltaje intracelulares. Fatt y Katz pudieron aislar el potencial de placa terminal utilizando un fármaco, el curare[2], para reducir la amplitud del potencial de placa terminal por debajo del umbral del potencial de acción (Fig. 11-4). Estos autores comprobaron que el potencial sináptico de las células musculares era mayor en la placa terminal que en el resto de la célula, y que disminuía progresivamente con la distancia a partir de esa región (Fig. 11-5). Dedujeron de ello que el potencial sináptico es generado por una corriente iónica hacia dentro confinada a la región de la placa terminal, que a continuación se extiende de forma pasiva más allá de aquélla. (Recuérdese que una corriente hacia dentro corresponde a un flujo hacia dentro de carga positiva que despolariza la cara interna de la membrana.) El flujo de corriente está confinado a la placa terminal porque los canales iónicos activados por la ACh se localizan aquí, frente al terminal presináptico donde se libera el transmisor.

El potencial sináptico de la placa terminal aumenta rápidamente, pero luego disminuye más lentamente. El rápido aumento se debe a la liberación brusca de ACh en la hendidura sináptica por un potencial de acción en el terminal nervioso presináptico. Una vez liberada, la ACh difunde rápidamente a los receptores de la placa terminal. Sin embargo, no toda la ACh alcanza los receptores postsinápticos, porque es rápidamente eliminada de la hendidura sináptica por dos procesos: hidrólisis y difusión fuera de la hendidura sináptica.

La corriente que genera el potencial de placa terminal fue estudiada por primera vez en experimentos con pinza de voltaje (véase el Recuadro 9-1). Estos estudios revelaron que la corriente de la placa terminal aumenta y disminuye más rápidamente que el potencial de placa terminal que resulta de ella (Fig. 11-6). La duración de la corriente de placa terminal viene determinada de manera directa por la rápida apertura y cierre de los canales iónicos sensibles a la ACh. Como la carga o la descarga de la capacitancia de la membrana muscular por una corriente iónica lleva su tiempo, y de esta forma altera el

[2] El curare es una mezcla de toxinas vegetales utilizado por los indios de América del Sur, quienes lo aplican a la punta de sus flechas para paralizar a sus presas. La tubocurarina, que es la sustancia activa purificada, bloquea la transmisión neuromuscular mediante su unión al receptor de ACh de tipo nicotínico, lo que impide la activación de éste por la ACh.

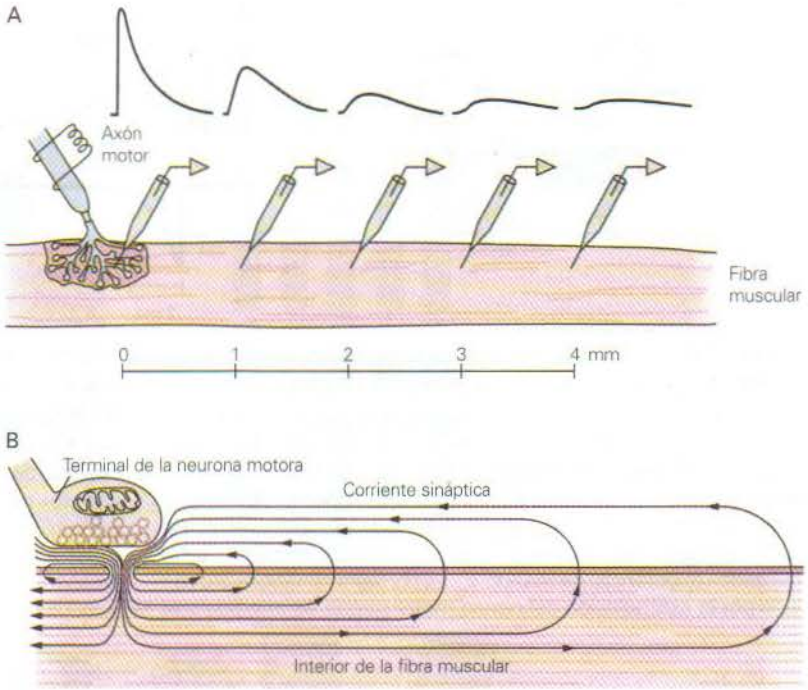


Figura 11-5. En el músculo, el potencial sináptico es mayor en la región de la placa terminal y se propaga pasivamente a partir de ella. (Adaptado de Miles, 1969.)

A. La amplitud del potencial sináptico se debilita y su evolución temporal se hace más lenta con la distancia desde su lugar de inicio en la placa terminal.

B. El debilitamiento se debe a pérdidas a través de la membrana de la fibra muscular. Como el flujo de corriente tiene que completar un circuito, la corriente sináptica hacia dentro en la placa terminal da lugar a un flujo de corriente de retorno hacia fuera a través de los canales de reposo y a través de la membrana (el condensador). Es este flujo de corriente de retorno hacia fuera el que produce la despolarización. Como la corriente se pierde a lo largo de toda la membrana, el flujo de la misma disminuye con la distancia desde la placa terminal. Por eso, y al contrario del potencial de acción regenerador, la despolarización local producida por el potencial sináptico de la membrana disminuye con la distancia.

voltaje de la membrana, el potencial de placa terminal queda muy por detrás de la corriente sináptica (véase la Fig. 8-3 y el Apéndice al final de este capítulo).

Los canales iónicos de la placa terminal son permeables tanto para el sodio como para el potasio

¿Por qué la apertura de los canales iónicos sensibles a ACh conduce a un flujo de corriente hacia dentro que produce la despolarización del potencial de placa terminal? Y ¿qué iones pasan a través de estos canales para producir esta corriente hacia dentro? Puede obtenerse un importante indicio sobre la identidad del ion (o los iones) responsable de la corriente sináptica mediante experimentos que miden el valor de la fuerza de arrastre químico que impulsa los iones a través del canal. Recordemos (véase el Capítulo 7) que el flujo de corriente a través de una conductancia de membrana viene dado por el producto de ésta por la fuerza de arrastre electroquímica sobre los iones que son conducidos a través de los canales. La corriente de placa terminal que subyace al potencial postsináptico excitador (PPSE) se define como

$$I_{PPSE} = g_{PPSE} \times (V_m - E_{PPSE}), \qquad (11\text{-}1)$$

donde I_{PPSE} es la corriente de placa terminal, g_{PPSE} es la conductancia de los canales sensibles a ACh, V_m es el potencial de membrana y E_{PPSE} es la fuerza de arrastre química, o batería, que resulta de los gradientes de concentración de los iones conducidos a través de los canales sensibles a ACh. El hecho de que la corriente que fluye a través de la placa terminal vaya hacia dentro en el potencial de reposo normal de una célula muscular (–90 mV) indica que hay una fuerza de arrastre electroquímica hacia dentro (negativa) sobre los iones que llevan la corriente a través de los canales sensibles a ACh a este potencial. Por lo tanto, E_{PPSE} debe ser positivo a –90 mV.

En la Ecuación 11-1 vemos que el valor de E_{PPSE} puede determinarse alterando el potencial de membrana en un experimento con pinza de voltaje y determinando su efecto sobre la corriente sináptica. La despolarización de la membrana reduce la fuerza de arrastre electroquímica neta hacia dentro y hace que disminuya la magnitud de la corriente de la placa terminal hacia dentro. Si se dispone de un potencial de membrana igual al valor de la batería que representa la fuerza de arrastre química (E_{PPSE}), no fluirá ninguna corriente sináptica neta a través de la placa terminal, porque la fuerza de arrastre eléctrica (debida a V_m) equilibrará exactamente la fuerza de arrastre química (debida a E_{PPSE}). El potencial con el que la corriente iónica neta es cero es el *potencial de inversión* del flujo de corriente a través de los canales sinápticos. Si se determina el potencial de inversión, es posible medir experimentalmente el valor de E_{PPSE}, que es la fuerza química que arrastra los iones a través de los canales sensibles a ACh en la placa terminal. Si se hace que el potencial de membrana sea más positivo que E_{PPSE}, habrá una fuerza de arrastre neta hacia fuera. En este caso, la estimulación de los nervios motores conduce a una corriente iónica hacia fuera debido a la apertura de los canales sensibles a ACh, y esta corriente hiperpolariza la membrana.

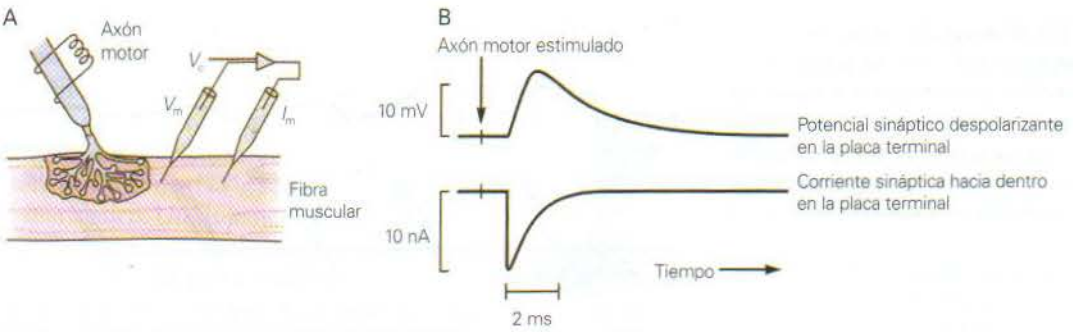


Figura 11-6. La corriente de la placa terminal asciende y desciende más rápidamente que el potencial de placa terminal.

A. Se «pinza» el voltaje de la membrana en la placa terminal mediante la inserción en ese sitio de dos microelectrodos en el músculo. Un electrodo mide el voltaje de membrana (V_m) y el segundo pasa una corriente (I_m). Ambos electrodos están conectados a un amplificador de retroacción que asegura el suministro de la cantidad apropiada de corriente (I_m), de forma que V_m será «pinzada» al potencial de mando V_c. La corriente sináptica provocada por la estimulación del nervio motor puede ser medida entonces a un potencial de membrana constante, por ejemplo, a −90 mV (véase Recuadro 9-1).

B. El potencial de placa terminal, medido cuando la pinza del voltaje no está activa, cambia de forma relativamente lenta, a continuación de la corriente sináptica de entrada medida con «pinzamiento» de voltaje. Esto es así debido a que la corriente sináptica primero debe alterar la carga en la capacitancia de membrana del músculo antes de que se despolarice la membrana muscular (véase el Capítulo 8 y el Apéndice de este capítulo).

Si el flujo de Na^+ hacia dentro fuera el único responsable del potencial de placa terminal, el potencial de inversión para el potencial postsináptico excitador sería el mismo que el potencial de equilibrio para el Na^+, es decir, de + 55 mV. Por lo tanto, si se altera experimentalmente el potencial de membrana de −100 a +55mV, la corriente de la placa terminal disminuirá progresivamente, porque la fuerza de arrastre electroquímica sobre Na^+ ($V_m - E_{Na}$) está reducida. A +55 mV, el flujo de corriente hacia dentro debería quedar abolido, y a potenciales más positivos que +55 mV, la corriente de placa terminal debería invertir su dirección y fluir hacia fuera.

En vez de ello, los experimentos en la placa terminal mostraron que, según se reduce el potencial de membrana, la corriente hacia dentro se hace rápidamente más pequeña y queda abolida ¡a 0 mV! A valores más positivos que 0 mV, la corriente de la placa terminal invierte su dirección y comienza a fluir hacia fuera (Fig. 11-7). Este valor particular del potencial de membrana no es igual al potencial de equilibrio para Na^+, o en ese sentido para cualquiera de los principales cationes o aniones. De hecho, este potencial no es producido por una única clase de iones, sino por una combinación de éstos. Los canales sinápticos de la placa terminal son permeables casi de forma idéntica para los dos cationes principales, Na^+ y K^+. Por eso, durante el potencial de placa terminal el Na^+ fluye hacia dentro de la célula y el K^+ hacia fuera. El potencial de inversión está en 0 mV debido a que es la media ponderada de los potenciales de equilibrio para Na^+ y K^+ (Recuadro 11-1). Al potencial de inversión, el flujo hacia dentro de Na^+ está equilibrado por un flujo igual de K^+ hacia fuera.

¿Por qué no son selectivos los canales sensibles a ACh de la placa terminal para una sola clase de iones, como sucede con los canales sensibles al voltaje, que lo son para Na^+ o para K^+? Se cree que el diámetro del poro en el canal sensible a ACh es bastante mayor que en los canales sensibles al voltaje. Las medidas electrofisiológicas sugieren que el poro puede tener un diámetro de hasta 0.8 nm en los mamíferos. Esta estimación se basa en el tamaño del catión orgánico mayor que puede permear dicho canal. Por ejemplo, el catión tetrametilamonio (TMA), que pasa a través del canal, tiene un diámetro de 0.6 nm. En contraste con ello, el canal de Na^+ sensible al voltaje no es permeable más que para cationes orgánicos con una sección transversal inferior a 0.5 × 0.3 nm, y los de K^+ sólo conducirán iones con un diámetro inferior a 0.3 nm. Se cree que el diámetro relativamente grande del poro de ACh permite la difusión de los cationes a través del canal casi como lo harían en solución libre. Esto explica por qué el poro no discrimina entre Na^+ y K^+. También explica por qué incluso cationes divalentes, como Ca^{2+}, pueden pasar a través del canal. Los aniones quedan excluidos, sin embargo, por la presencia de cargas negativas fijas en el canal, como se describirá más adelante en este mismo capítulo.

El flujo de corriente a través de canales iónicos aislados puede ser medido mediante el registro de zona

La corriente para un potencial de placa terminal fluye a través de varios cientos de miles de canales. Los registros del flujo de corriente a través de cada canal iónico sensible a ACh mediante la técnica del registro de zona (véase el Recuadro 6-1) nos han aportado información sobre los fenómenos moleculares que subyacen al potencial de la placa terminal. Antes de la introducción del registro de

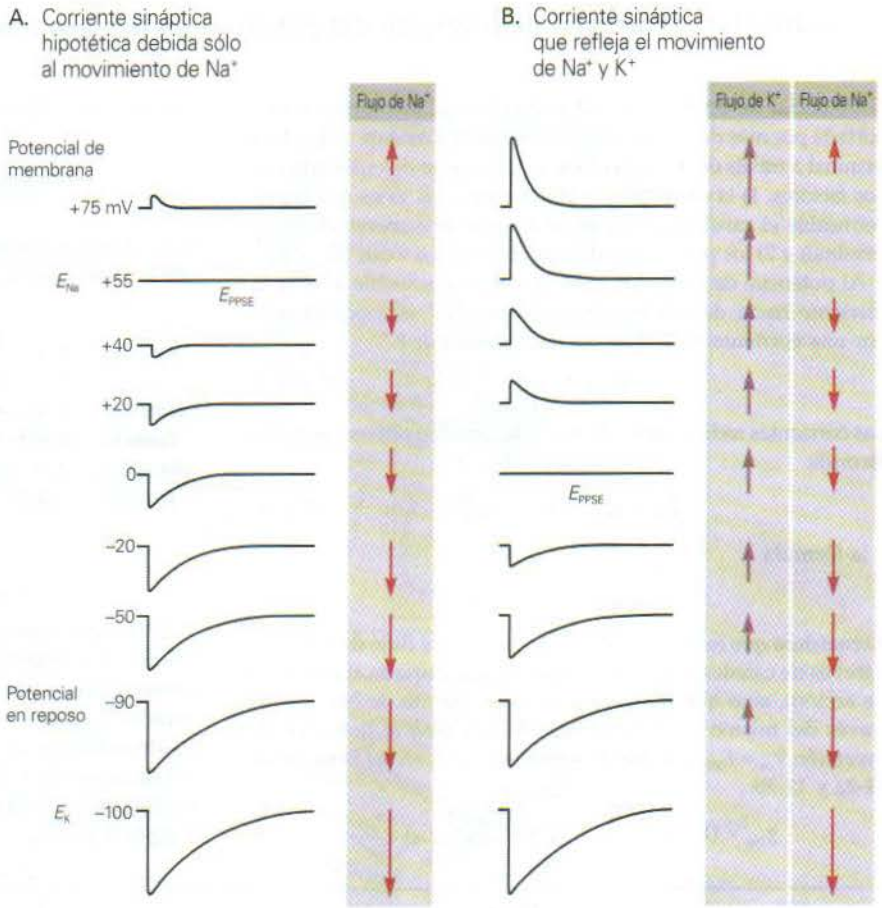


Figura 11-7. El potencial de placa terminal se produce por el flujo simultáneo de Na^+ y K^+ a través de los mismos canales sensibles a ACh.

A. Las corrientes iónicas responsables del potencial de placa terminal pueden determinarse midiendo el potencial de inversión de la corriente de placa terminal. El voltaje de la membrana muscular es pinzado a diferentes potenciales, y la corriente sináptica se mide cuando se estimula el nervio. Si sólo fuera responsable de la corriente de placa terminal el flujo de Na^+, el potencial de inversión se produciría a +55 mV, que es el potencial de equilibrio para Na^+ (E_{Na}). La flecha junto a cada registro de corriente refleja la magnitud del flujo neto de Na^+ a ese potencial de membrana.

B. La corriente de placa terminal se invierte realmente a 0 mV, debido a que el canal iónico es permeable tanto a Na^+ como a K^+, que son capaces de entrar y salir de la célula de forma simultánea (véase el Recuadro 11-1). La corriente neta es la suma del flujo de Na^+ y K^+ a través de los canales de la placa terminal. Al potencial de inversión (E_{PPSE}) el flujo de Na^+ hacia dentro está equilibrado por un flujo de K^+ hacia fuera, de forma que no fluye ninguna corriente neta.

zona, los fisiólogos mantenían dos puntos de vista opuestos respecto a cómo sería la evolución de la corriente por un solo canal. Algunos pensaban que esas corrientes eran una versión microscópica de la corriente de la placa terminal registrada con la pinza de voltaje, con una fase rápida de aumento y otra más lenta de disminución. Otros pensaban que los canales se abrían según la fórmula del todo o nada, y que daban lugar a corrientes por pasos sucesivos, de forma similar a lo que sucede con la gramicidina (véase el Capítulo 6).

Los canales individuales sensibles a la acetilcolina conducen una corriente unitaria

El primer registro con éxito de canales sensibles a ACh aislados de las células del músculo esquelético, realizado por Erwin Neher y Bert Sakmann en 1976, mostró que los canales se abren y se cierran por pasos, generando pasos rectangulares muy pequeños de corriente iónica (Fig. 11-8) A un potencial de membrana constante, un canal genera un pulso de corriente de tamaño similar cada vez que se abre. A un potencial de reposo de –90 mV, los pasos de corriente tienen una amplitud de unos –2.7 pA. Aunque ésta es una corriente muy pequeña, corresponde a un flujo a través de un canal abierto de unos ¡17 millones de iones por segundo!

Los pasos unitarios de corriente cambian de tamaño con el potencial de membrana. Esto es así porque la corriente de cada canal depende de la fuerza de arrastre electroquímica ($V_m - E_{PPSE}$). Recuérdese que la ley de Ohm aplicada a la corriente sináptica es:

$$I_{PPSE} = g_{PPSE} \times (V_m - E_{PPSE}).$$

Para los canales iónicos individuales, la expresión equivalente es la siguiente:

$$i_{PPSE} = \gamma_{PPSE} \times (V_m - E_{PPSE}),$$

donde i_{PPSE} es la amplitud del flujo de corriente a través de un canal y γ_{PPSE} la conductancia de un solo canal. La relación entre i_{PPSE} y el voltaje de la membrana es lineal, lo que indica que la conductancia del canal individual es constante y no depende del voltaje de membrana; es decir, que el canal se comporta como una simple resistencia. Por la pendiente de esta relación, se ve que el canal tiene una conductancia de 30 pS. El potencial de inversión de 0 mV, obtenido en la intersección del eje de voltaje, es idéntico al de la corriente de la placa terminal (Fig. 11-9).

Recuadro 11-1. Potencial de inversión del potencial de la placa terminal

El potencial de inversión de una corriente de membrana transportada por más de un tipo de iones, como la corriente de la placa terminal a través del canal sensible a ACh, viene determinado por dos factores: 1) la conductancia relativa para los iones que hacen permeable el canal (g_{Na} y g_K en el caso de la corriente de placa terminal) y 2) los potenciales de equilibrio de los iones (E_{Na} y E_K).

Al potencial de inversión para la corriente sensible a ACh, la corriente hacia dentro transportada por Na^+ está equilibrada por una corriente hacia fuera transportada por K^+:

$$I_{Na} + I_K = 0. \qquad (11\text{-}2)$$

Las corrientes individuales de Na^+ y K^+ pueden obtenerse por la fórmula

$$I_{Na} = g_{Na} \times (V_m - E_{Na}) \qquad (11\text{-}3a)$$

y la fórmula

$$I_K = g_K \times (V_m - E_K). \qquad (11\text{-}3b)$$

Recuérdese que estas corrientes no resultan del flujo de Na^+ y K^+ a través de canales separados (como sucede durante al potencial de acción), sino que representan el movimiento de Na^+ y K^+ a través del mismo canal sensible a ACh. Como el potencial de inversión $V_m = E_{PPSE}$, se puede sustituir I_{Na} e I_K en las Ecuaciones 11-3a y 11-3b:

$$g_{Na} \times (E_{PPSE} - E_{Na}) + g_K \times (E_{PPSE} - E_K) = 0. \qquad (11\text{-}4)$$

Si se resuelve esta ecuación para E_{PPSE}, se obtiene

$$E_{PPSE} = \frac{(g_{Na} \times E_{Na}) + (g_K \times E_K)}{g_{Na} + g_K} \qquad (11\text{-}5)$$

Si dividimos el dividendo y el divisor del miembro derecho de esta ecuación por g_K, obtendremos

$$E_{PPSE} = \frac{E_{Na}(g_{Na}/g_K) + E_K}{(g_{Na}/g_K) + 1} \qquad (11\text{-}6)$$

Por lo tanto, si $g_{Na} = g_K$, entonces $E_{PPSE} = (E_{Na} + E_K)/2$.

Estas ecuaciones pueden utilizarse también para resolver la relación g_{Na}/g_K si se conoce E_{PPSE}, E_K y E_{Na}. Así pues, a partir de la Ecuación 11-4 se obtiene

$$\frac{g_{Na}}{g_K} = \frac{E_{PPSE} - E_K}{E_{Na} - E_{PPSE}} \qquad (11\text{-}7)$$

En la unión neuromuscular, $E_{PPSE} = 0$ mV, $E_K = 100$ mV y $E_{Na} = +55$ mV. Por lo tanto, según la Ecuación 4, g_{Na}/g_K tiene un valor aproximado de 1.8, lo que indica que la conductancia del canal sensible a ACh para Na^+ es ligeramente mayor que para K^+. Puede utilizarse un método comparable para analizar el potencial de inversión y el movimiento de iones durante los potenciales sinápticos excitador e inhibidor en las neuronas centrales (Capítulo 12).

Aunque la amplitud de la corriente que fluye a través de un solo canal de ACh es constante desde una apertura a la siguiente, la duración de las aperturas y el tiempo entre dos de ellas en un canal individual varían considerablemente. Estas variaciones se deben a que las aperturas y los cierres del canal son estocásticas y obedecen a la misma ley estadística que describe la desintegración radiactiva. Debido a los movimientos y las fluctuaciones térmicos aleatorios que experimenta un canal, es imposible predecir con exactitud cuánto tiempo tardará un canal en encontrar ACh o cuánto tiempo permanecerá abierto un canal antes de que se disocie la ACh y se cierre. Sin embargo, el tiempo medio que un tipo particular de canal permanece abierto es una propiedad bien definida de ese canal, al igual que el período de semidesintegración de la desintegración radiactiva es una propiedad permanente de un isótopo en particular. El tiempo medio de apertura para los canales sensibles a ACh es de aproximadamente 1 ms. Así pues, cada apertura de un canal se asocia con el movimiento de unos 17 000 iones.

Al contrario de lo que sucede con los canales sensibles al voltaje, los que lo son a la ACh no se abren por despolarización de la membrana. En su lugar, es un ligando (ACh) el que causa la apertura. Se piensa que cada canal tiene dos sitios de enlace para ACh; para abrirse, un canal tiene que unir dos moléculas de ACh. Una vez que un canal se cierra, las moléculas de ACh se disocian y el canal permanece cerrado hasta que vuelve a unir ACh.

Cuatro factores determinan la corriente en la placa terminal

La estimulación de un nervio motor libera una gran cantidad de ACh en la hendidura sináptica. La ACh difunde rápidamente a través de la hendidura y se enlaza a los receptores de ACh, haciendo que se abran casi de forma simultánea más de 200 000 de estos canales receptores. (Este número se obtiene comparando la corriente total en la placa terminal, de cerca de −500 nA, con la corriente a través de un solo canal sensible a ACh, de alrededor de −2.7 pA.) ¿De qué manera cambios discretos de la corriente que fluye a través de 200 000 canales individuales sensibles a ACh producen la curva suave de la corriente en la placa terminal?

El rápido y gran aumento de la concentración de ACh tras la estimulación del nervio motor causa un gran aumento de la conductancia total de la membrana de la placa terminal, g_{PPSE}, y produce un rápido incremento de la corriente en la placa terminal (Fig. 11-10). La ACh de la hendidura desciende rápidamente a cero (en menos de 1 ms), debido a hidrólisis enzimática y difusión. Tras la

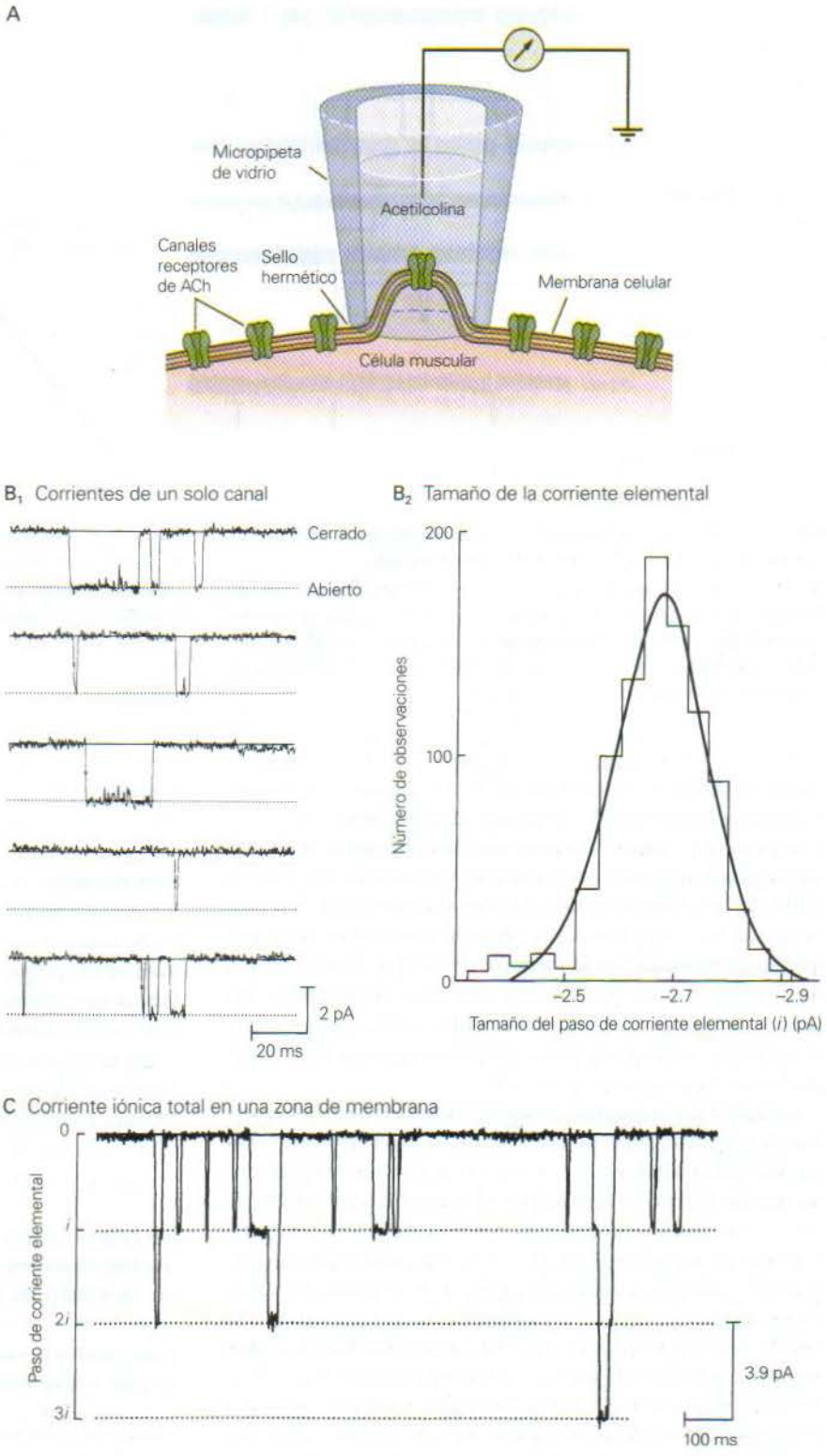


Figura 11-8. Los canales individuales sensibles a ACh se abren según el principio de todo o nada.

A. Se utiliza la técnica de registro de zona para registrar la corriente de canales individuales sensibles a ACh. El electrodo se llena con solución salina que contiene una baja concentración de ACh, y a continuación se pone en contacto íntimo con la superficie de la membrana muscular (véase el Recuadro 6-1).

B. Las corrientes de un solo canal procedentes de una zona de membrana de una fibra muscular de rana fueron registradas en presencia de ACh 100 nM a un potencial de membrana de reposo de −90 mV. **1.** La apertura de un canal da lugar al flujo de una corriente hacia dentro (registrada como un paso hacia abajo). La zona contenía una gran cantidad de canales sensibles a ACh, de forma que las sucesivas aperturas del registro probablemente proceden de distintos canales. **2.** El histograma de la amplitud de estas pulsaciones rectangulares sólo tiene un pico. Esta distribución indica que la zona de membrana no contiene más que un tipo de canal activo y que el tamaño de la corriente elemental a través del mismo varía de forma aleatoria alrededor de una media de −2.7 pA (1 pA = 10^{-12} A). Esta corriente media, o *corriente elemental,* es equivalente a una conductancia elemental de unos 30 pS. (Cortesía de B. Sakmann.)

C. Cuando se aumenta el potencial de membrana a −130 mV, la corriente del canal individual da lugar a incrementos de todo o nada de −3.9 pA, equivalentes a 30 pS. A veces se abre más de un canal a la vez. En ese caso, los pulsos de corriente individuales se suman de forma lineal. El registro muestra uno, dos o tres canales abiertos en diferentes momentos como respuesta al transmisor. (Cortesía de B. Sakmann.)

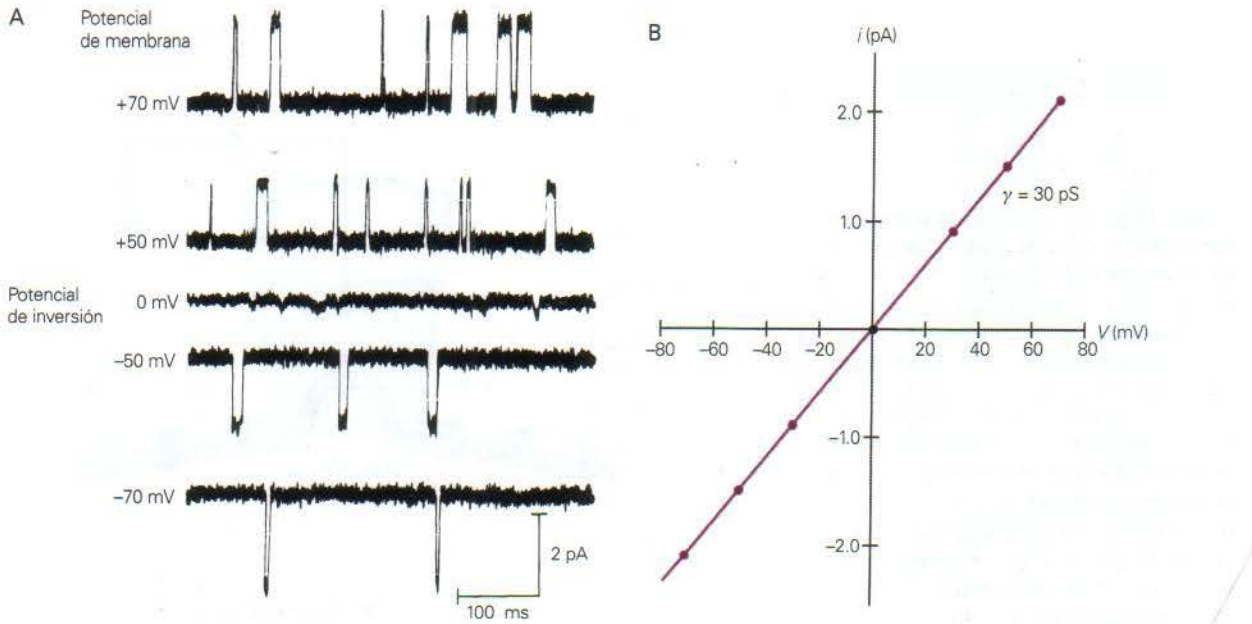


Figura 11-9. Los canales individuales sensibles a ACh abiertos se comportan como simples resistencias.

A. El voltaje a través de una zona de membrana fue variado de forma sistemática durante su exposición a ACh 2 μM. La corriente registrada en la zona va hacia dentro a voltajes negativos respecto a 0 mV, y hacia fuera en los positivos, lo que define el potencial de inversión para los canales.

B. El flujo de corriente a través de un único canal activado por ACh depende del voltaje de membrana. La relación lineal muestra que el canal se comporta como una simple resistencia con una conductancia de unos 30 pS.

caída de la concentración de ACh, los canales comienzan a cerrarse de la manera aleatoria descrita anteriormente. Cada cierre produce un descenso discreto de la corriente de la placa terminal, debido a la naturaleza de todo o nada de las corrientes de cada canal individual. Sin embargo, como cada paso de corriente unitaria es muy pequeño en relación con la gran corriente que fluye a través de muchos miles de canales, el cierre aleatorio de un gran número de pequeñas corrientes unitarias hace que la corriente total de la placa terminal parezca disminuir de forma paulatina (Fig. 11-10).

La suma de la conductancia de todos los canales abiertos en un gran grupo de canales de ACh es la conductancia sináptica total, $g_{PPSE} = n \times \gamma$, en la que n es el número medio de canales abiertos por el transmisor, es decir, la ACh y la γ conductancia de un solo canal. Para un gran número de canales de ACh, $n = N \times p_o$, en la que N es el número total de canales de ACh en la membrana de la placa terminal y p_o la probabilidad de que cualquier canal de ACh concreto esté abierto. La probabilidad de que un canal esté abierto depende en gran parte de la concentración del transmisor en el receptor, y no del valor del potencial de membrana, ya que los canales se abren por la unión de ACh y no por el voltaje. La corriente total de la placa terminal viene dada por

$$I_{PPSE} = N \times p_o \times \gamma \times (V_m - E_{PPSE})$$

o bien,

$$I_{PPSE} = n \times \gamma \times (V_m - E_{PPSE}).$$

Esta ecuación muestra que la corriente para el potencial de la placa terminal depende de cuatro factores: 1) el número total de canales de la placa terminal (N); 2) la probabilidad de que un canal esté abierto (p_o); 3) la conductancia de cada canal abierto (γ), y 4) la fuerza de arrastre que actúa sobre los iones ($V_m - E_{PPSE}$).

En la Figura 11-11 se muestran las relaciones entre la corriente de un solo canal, la corriente total de la placa terminal y el potencial de la placa terminal para un amplio espectro de potenciales de membrana.

Se conocen las propiedades moleculares de los canales sensibles a la acetilcolina en la sinapsis nervio-músculo

Los canales sensibles a ligandos de la acetilcolina difieren de los sensibles al voltaje

Tanto los canales sensibles a ligandos como los sensibles a ACh que producen el potencial de la placa terminal difieren, de dos maneras importantes, de los canales sensibles al voltaje que generan el potencial de acción en la unión neuromuscular. En primer lugar, dos clases distin-

tas de canales sensibles al voltaje se activan de forma secuencial para generar el potencial de acción, uno selectivo para Na^+ y el otro para K^+. Por el contrario, el canal sensible sólo a ACh genera potenciales de placa terminal que permiten el paso, casi con la misma permeabilidad, tanto de Na^+ como de K^+.

Una segunda diferencia entre los canales sensibles a ACh y al voltaje consiste en que el flujo de Na^+ a través de los segundos es regenerativo: el aumento de despolarización de la célula causada por la entrada de Na^+ abre más canales de Na^+ sensibles al voltaje. Esta particularidad regenerativa es la responsable de la propiedad de todo o nada del potencial de acción. En contraste con ello, el número de canales activados por ACh abiertos durante el potencial sináptico varía según la cantidad de ACh disponible. La despolarización producida por la entrada de Na^+ a través de estos canales no lleva a la apertura de más canales sensibles al transmisor; por ello, es limitada y por sí misma no puede producir un potencial de acción. Para desencadenar un potencial de acción, un potencial sináptico tiene que reclutar canales vecinos sensibles al voltaje (Fig. 11-12).

Como cabría esperar de estas dos diferencias de sus propiedades fisiológicas, los canales sensibles a ACh y al voltaje están formados por distintas macromoléculas, que presentan diferentes sensibilidades a fármacos y toxinas. La tetrodotoxina, que bloquea el canal de Na^+ sensible al voltaje, no lo hace a la entrada de Na^+ a través de los canales receptores de ACh de tipo nicotínico. De forma similar, la α-bungarotoxina, una proteína venenosa de las serpientes que se une íntimamente a los receptores nicotínicos y bloquea la acción de la ACh, no interfiere en los canales de Na^+ o de K^+ sensibles al voltaje (la α-bungarotoxina ha resultado útil para la caracterización bioquímica del receptor de ACh).

En el Capítulo 12 estudiaremos algún otro tipo de canal sensible a un ligando, el receptor de *N*-metil-D-aspartato o de glutamato de tipo NMDA, que se encuentra en la mayoría de las neuronas del encéfalo. Este canal tiene una sensibilidad doble, y responde al voltaje *y* a un transmisor químico.

Una sola macromolécula forma el canal y el receptor de acetilcolina de tipo nicotínico

El canal sensible a ACh de tipo nicotínico en la sinapsis nervio-músculo es un canal activado directamente, o ionotrópico: el poro de la membrana a través del cual fluyen los iones y el sitio de unión del transmisor químico (ACh) que regula la apertura de aquél están formados por una única macromolécula. ¿En qué parte de la molécula se localiza el sitio de unión? ¿Cómo está formado el poro? ¿Cuáles son sus propiedades? La respuesta a estas cuestiones se ha obtenido gracias a estudios moleculares de las proteínas del canal receptor sensible a ACh y de sus genes.

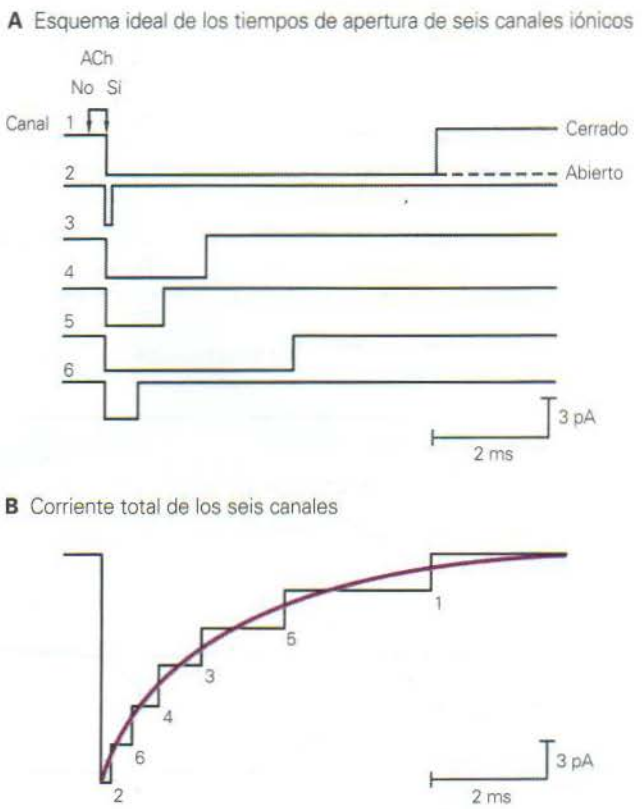


Figura 11-10. El tiempo que dura la corriente total en la placa terminal corresponde a la suma de las contribuciones realizadas por muchos canales individuales sensibles a ACh. (Adaptado de D. Colquhoun, 1981.)

A. Los canales individuales sensibles a ACh se abren en respuesta a un breve pulso de ACh. Todos los canales (1-6) se abren de forma rápida y casi simultánea. Los canales permanecen a continuación abiertos durante más o menos tiempo y se cierran en momentos diferentes.

B. El trazado en escalones muestra la suma de los seis registros de **A** y refleja el cierre secuencial de cada canal (el número indica qué canal se ha cerrado) en una placa terminal hipotética con sólo seis canales. En el período final de flujo neto de corriente, sólo hay un canal abierto. En un registro de corriente de toda una fibra muscular, con miles de canales, el cierre de cada canal individual no es visible porque la corriente total de la placa terminal (cientos de nanoamperios) es mucho mayor que la amplitud de la corriente de un solo canal (−2.7 pA). Como resultado de ello, la corriente de la placa terminal parece disminuir suavemente.

Los estudios bioquímicos de Arthur Karlin y Jean-Pierre Changeux indican que el receptor nicotínico de ACh es una membrana de glucoproteína formada por cinco subunidades: dos subunidades α, una subunidad β, otra γ y otra δ (Fig. 11-13). Los terminales amino de cada una de las subunidades están expuestos en la superficie extracelular de la membrana. El terminal amino de la subunidad α contiene un sitio que une ACh con una gran afinidad. Karlin y sus colaboradores han demostrado la presencia de dos sitios de unión extracelular para ACh en cada canal. Estos sitios están formados en una hendi-

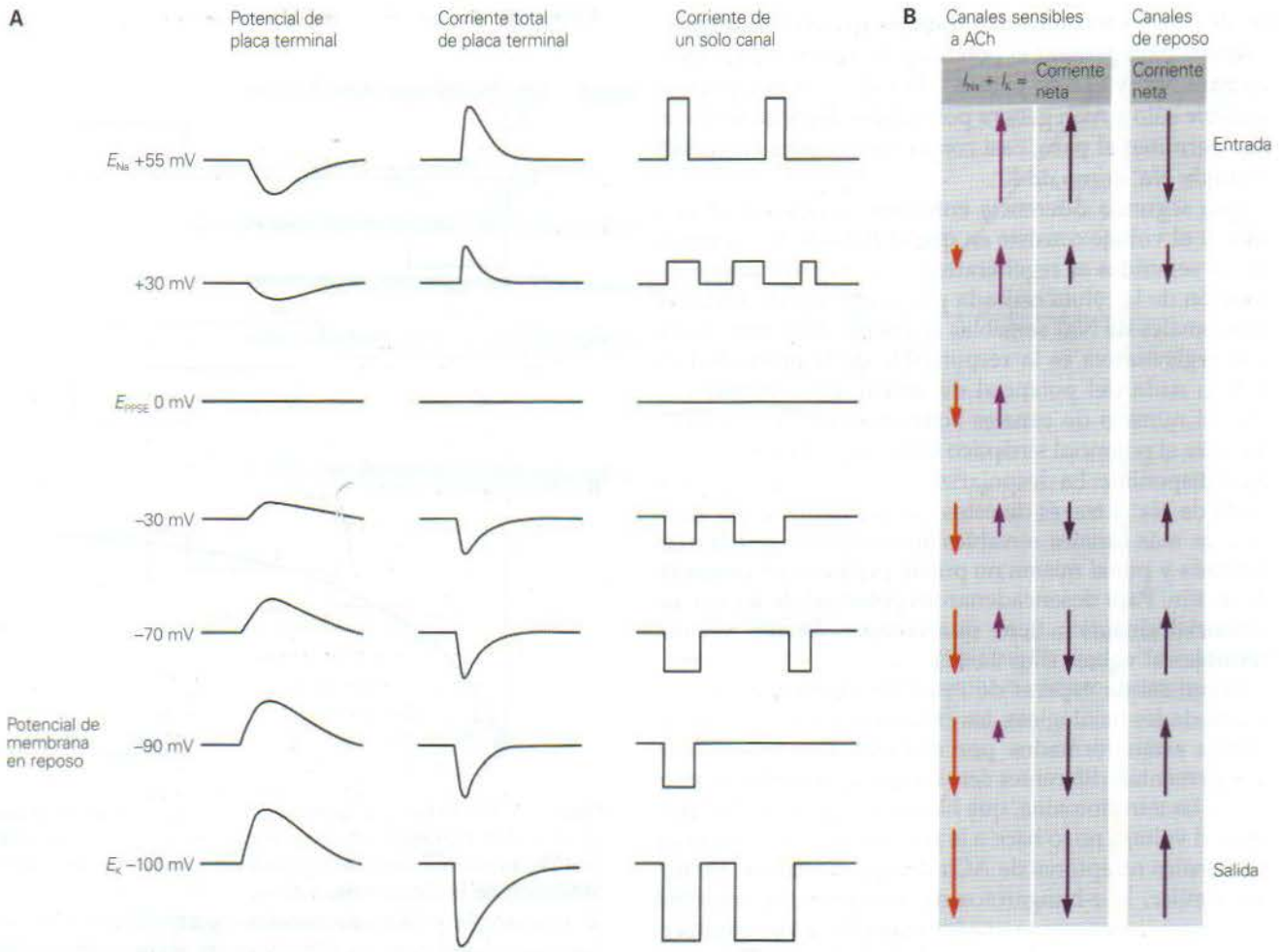


Figura 11-11. El potencial de membrana afecta de forma similar al potencial de la placa terminal, a la corriente total de la placa terminal y a la corriente de un solo canal sensible a ACh.

A. Al potencial de reposo normal del músculo, de –90 mV, las corrientes de un solo canal y la corriente total de la placa teminal (formada por las corrientes de más de 200 000 canales) son grandes y dirigidas hacia dentro, debido a la gran fuerza de arrastre hacia dentro sobre el flujo de corriente a través de los canales sensibles a ACh. Esta gran corriente hacia dentro produce un gran potencial de placa terminal despolarizante. A niveles más positivos del potencial de membrana (mayor despolarización), la fuerza de arrastre hacia dentro sobre Na^+ es menor y la fuerza de arrastre hacia fuera sobre K^+ es mayor. Esto da lugar a una disminución del tamaño de las corrientes del canal individual y de la magnitud de las corrientes de la placa terminal, lo que reduce el tamaño del potencial de la placa terminal. Al potencial de inversión (0 mV), el flujo de Na^+ hacia dentro queda compensado por el flujo de K^+ hacia fuera, de forma que no fluye ninguna corriente neta en la placa terminal y no hay ningún cambio en V_m. Una despolarización mayor, a +30 mV, invierte la dirección de la corriente de la placa terminal, ya que ahora hay una gran fuerza de arrastre hacia fuera sobre K^+ y una pequeña fuerza de arrastre hacia dentro sobre Na^+. Como resultado de ello, el flujo de K^+ hacia fuera hiperpolariza la membrana. A cada lado del potencial de inversión, la corriente de la placa terminal arrastra el potencial de membrana hacia el potencial de inversión.

B. La dirección del flujo de Na^+ y de K^+ en los canales individuales se altera al cambiar V_m. La suma algebraica de las corrientes de Na^+ y K^+, I_{Na} e I_K, da la *corriente neta* que fluye a través de los canales sensibles a ACh. Esta corriente sináptica neta es del mismo tamaño, pero de dirección opuesta, a la corriente extrasináptica neta que fluye por la vía de retorno de los canales de reposo y la capacitancia de la membrana. (La longitud de cada flecha representa la magnitud relativa de una corriente.)

dura entre cada subunidad α y sus subunidades vecinas γ y δ. Una molécula de ACh debe unirse a cada una de las dos subunidades α para que el canal se abra con eficacia (Fig. 11-13). El veneno de serpiente inhibidor α-bungarotoxina también se une a la subunidad α.

Se ha podido conocer la estructura del poro del canal gracias al análisis de las secuencias del aminoácido primario de las subunidades del canal receptor, así como a estudios biofísicos. Los trabajos de Shosaku Numa y sus colaboradores han demostrado que los cuatro tipos de

subunidades son codificados por genes distintos, aunque relacionados entre sí. La comparación de la secuencia de las subunidades muestra un alto grado de semejanza entre ellos: la mitad de los restos aminoácidos son idénticos o presentan sustituciones de tipo conservador. Esta semejanza sugiere que todas las subunidades tienen una estructura similar. Además, los cuatro genes de las subunidades son homólogos; es decir, proceden de un gen ancestral común.

La distribución de los aminoácidos polares y no polares de las subunidades proporciona importantes indicios respecto a la forma en la que las subunidades están ensartadas en la membrana de dos capas. Cada subunidad contiene cuatro regiones hidrófobas de unos 20 aminoácidos, denominadas M1-M4, y se piensa que cada una de ellas forma una hélice α que atraviesa la membrana. Las secuencias de aminoácidos de las subunidades sugieren que éstas se encuentran dispuestas de forma simétrica para crear el poro que atraviesa la membrana (Fig. 11-14).

Las paredes del poro del canal están formadas presuntamente por la región M2 y el segmento que conecta M2 a M3 (Fig. 11-14B) Ciertos fármacos que se unen a un anillo de restos de serina y dos anillos de restos hidrófobos de la región M2 dentro del poro del canal son capaces de inhibir el flujo de corriente a través de aquél. Más aún, tres anillos de carga negativa que flanquean la región M2 (Fig. 11-15B) contribuyen a la selectividad del canal para los cationes. Cada anillo está formado por tres o cuatro restos alineados con carga negativa aportados por diferentes subunidades.

Arthur Karlin y Nigel Unwin han propuesto un modelo tridimensional para el receptor de ACh, basado en las imágenes de dispersión de los neutrones y de la difracción de los electrones, respectivamente (véase la Fig. 11-3). El complejo receptor-canal se divide en tres regiones: un gran vestíbulo en la superficie externa de la membrana, un estrecho poro transmembrana que determina la selectividad del catión, y una región de salida más grande en la superficie interna de la membrana (Fig. 11-15A). La región que se extiende al espacio extracelular es sorprendentemente grande, con una longitud de unos 6 nm. En la superficie externa de la membrana, el canal tiene un ancha boca de unos 2.5 nm de diámetro. Dentro de la bicapa de la membrana el canal se estrecha de forma gradual.

Esta región estrecha es muy corta, de tan sólo 3 nm, y corresponde a la longitud del segmento M2 y el núcleo hidrófobo de la bicapa (Fig. 11-15B). En el canal abierto, el segmento M2 parece descender hacia dentro en dirección al eje central del canal, de forma que el poro se estrecha de forma continua desde la parte externa de la membrana hasta la interna (Fig. 11-15C). Cerca de la superficie interna de la membrana el poro alcanza su diámetro más estrecho, unos 0.8 nm, lo que concuerda razonablemente con las estimaciones de las mediciones electrofisiológicas. Este sitio parece corresponder al filtro de selectivi-

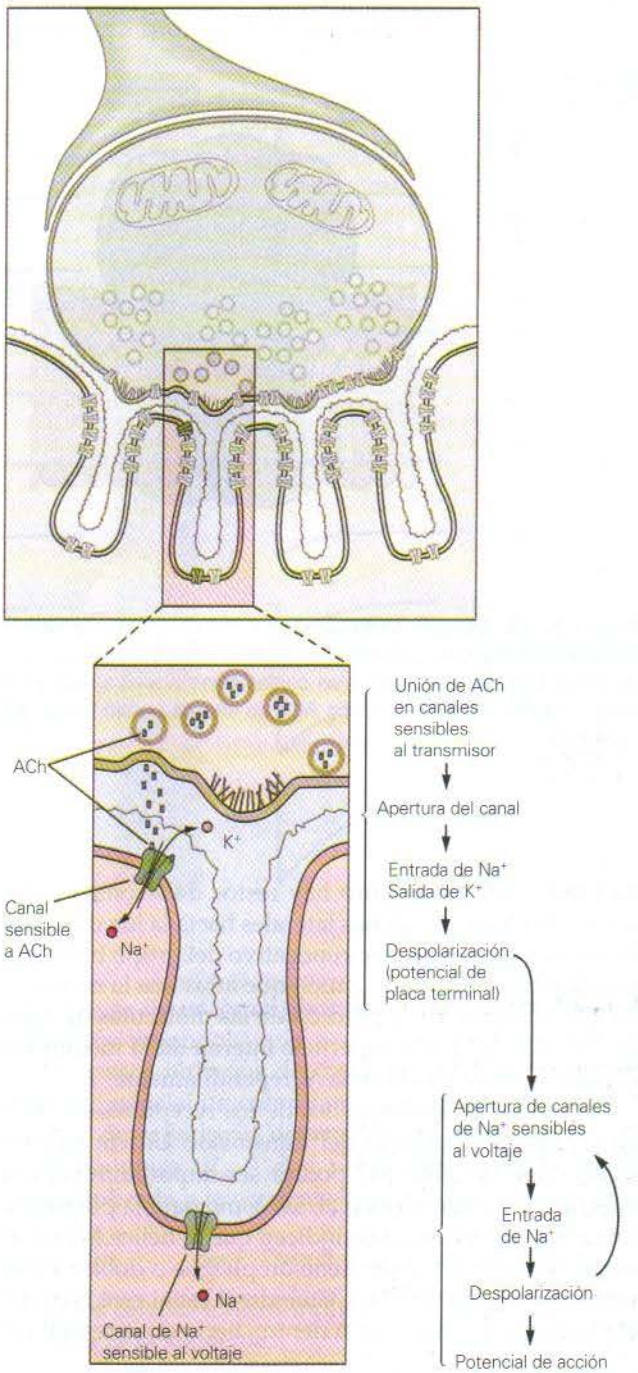


Figura 11-12. La unión de ACh en una célula muscular postsináptica abre canales permeables tanto a Na^+ como a K^+. El flujo de estos iones hacia dentro y hacia fuera de la célula despolariza la membrana celular y produce el potencial de placa terminal. Esta despolarización abre los canales de Na^+ sensibles al voltaje vecinos en la célula muscular. Para desencadenar un potencial de acción, la despolarización producida por el potencial de placa terminal debe abrir un número suficiente de canales de Na^+ para superar el umbral de la célula. (Según Alberts y cols., 1989.)

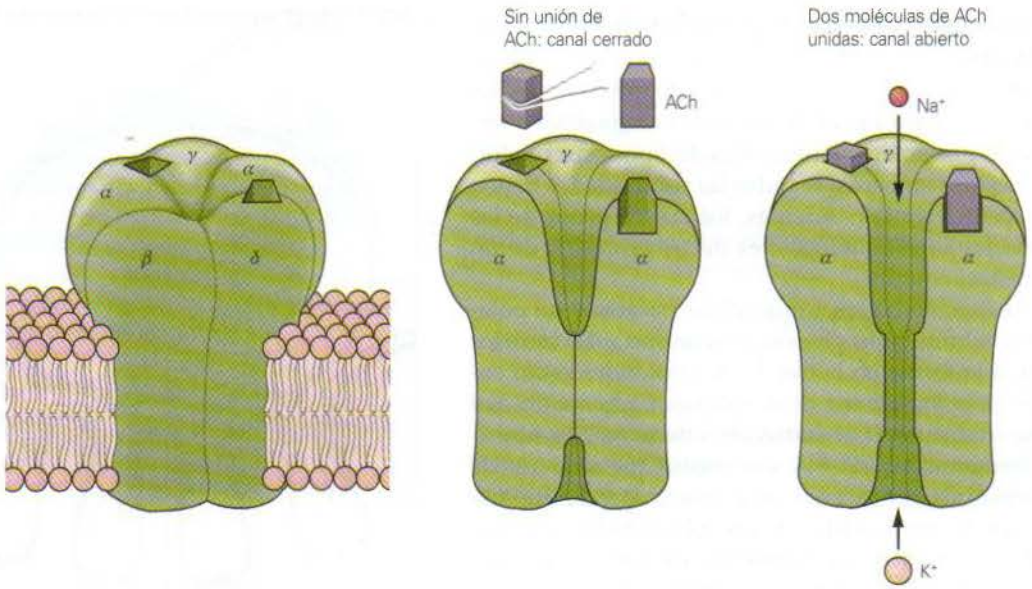


Figura 11-13. Modelo tridimensional del canal iónico sensible a ACh de tipo nicotínico. El complejo receptor-canal consta de cinco subunidades, todas las cuales contribuyen a formar el poro. Cuando dos moléculas de ACh se unen a porciones de las subunidades α expuestas en la superficie de la membrana, el receptor-canal cambia su conformación y abre un poro en la porción embebida en la bicapa lipídica, y tanto el K^+ como el N^+ fluyen a través del canal abierto según su gradiente electroquímico.

dad del canal. En el filtro hay restos de treonina polar que extienden sus cadenas laterales hacia la luz del poro. El átomo de oxígeno electronegativo del grupo hidroxilo puede interactuar con el catión que atraviesa la membrana, para compensar la pérdida de las moléculas de agua de hidratación. En la superficie interna de la membrana el poro se ensancha de nuevo repentinamente.

Basándose en las imágenes de los receptores de ACh en presencia y ausencia del transmisor, Unwin ha propuesto que la hélice M2 podría ser importante para la apertura y el cierre del canal, así como para la permeabilidad iónica. Sus estudios indican que la hélice M2 no es recta, sino que más bien tiene un pliegue o doblez en su parte media (Fig. 11-15C). Cuando el canal está cerrado, el pliegue se proyecta hacia dentro, hacia el eje central del

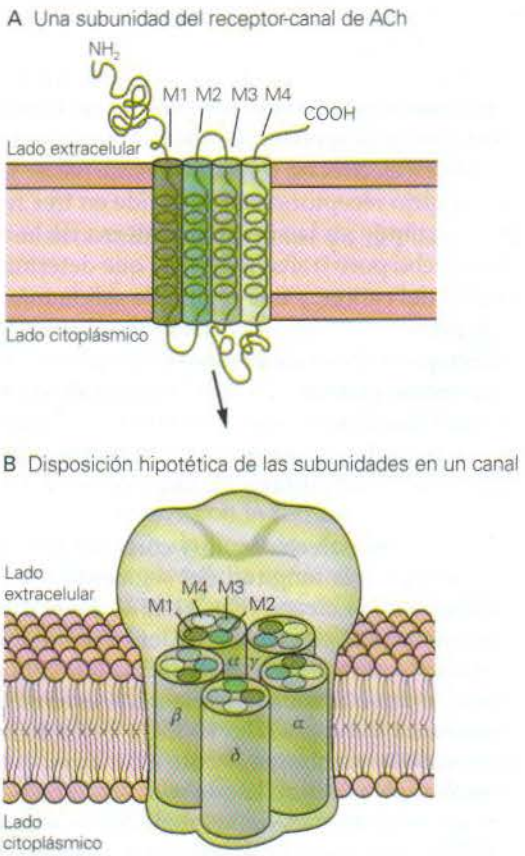


Figura 11-14. Modelo molecular de las subunidades transmembrana del receptor-canal nicotínico de ACh.

A. Cada subunidad se compone de cuatro hélices α que abarcan todo el espesor de la membrana (etiquetadas como M1 a M4).

B. Las cinco subunidades están dispuestas de tal manera que forman un canal acuoso, con el segmento M2 de cada una dirigido hacia la cara interna y formando el tapizado del poro (véanse los cilindros turquesa en la Fig. 11-15A). Obsérvese que la subunidad γ se encuentra entre las dos subunidades α.

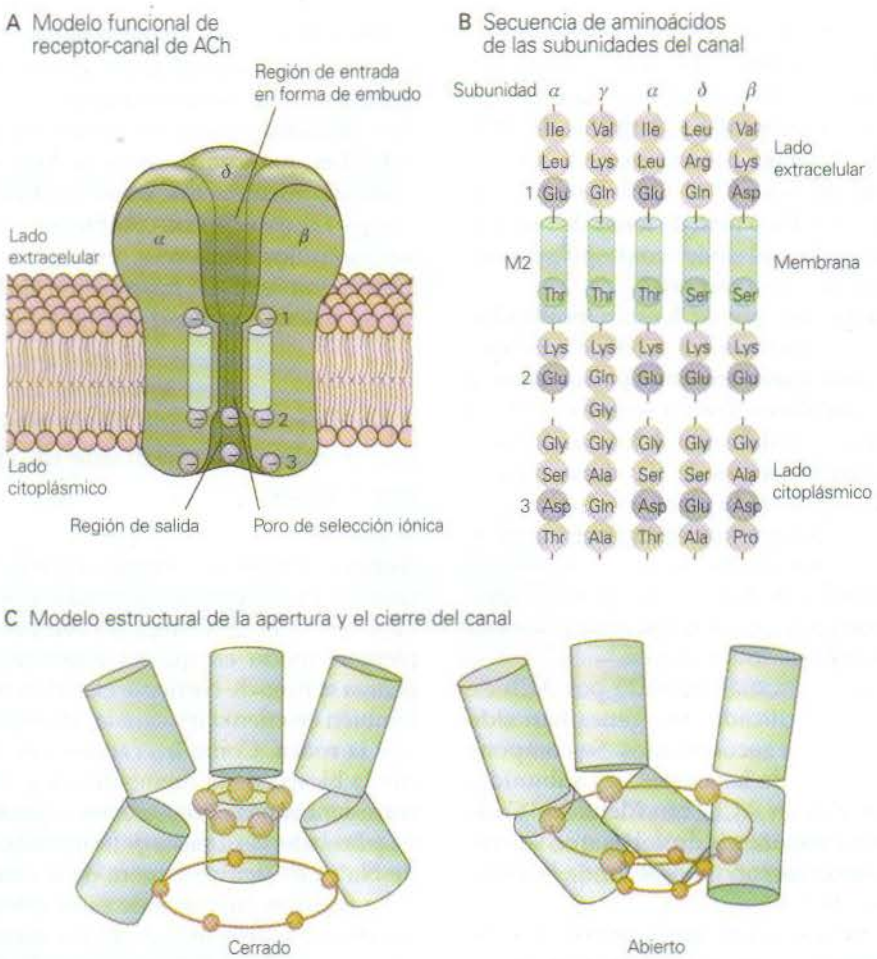


Figura 11-15. Modelo funcional del receptor-canal nicotínico de ACh

A. Según este modelo, los aminoácidos cargados negativamente de cada subunidad forman tres anillos de carga alrededor del poro (véase la parte **B**). Según atraviesa el canal, el ion encuentra esta serie de anillos cargados negativamente. Los anillos de la superficie exerna (**1**) e interna (**3**) de la membrana celular pueden servir como prefiltros y como sitios de bloqueo divalente. El anillo central (**2**) dentro de la bicapa puede contribuir a formar el filtro de selectividad de los cationes, junto con un anillo de restos de treonina y serina que aportan oxígeno electronegativo. (Las dimensiones no están a escala.)

B. Secuencias de aminoácidos de M2 y de las regiones adjuntas de cada una de las cinco subunidades. Las series horizontales de aminoácidos numeradas como **1**, **2** y **3** identifican los tres anillos de carga negativa (véase la parte **A**). Se indica la posición de los restos de serina y treonina alineados dentro de M2, que ayudan a formar el filtro de selectividad.

C. Modelo de apertura y cierre en el receptor-canal de ACh. Se presentan tres de los cinco segmentos M2 transmembrana. Cada segmento de M2 está partido en dos cilindros, uno encima del otro. **Izquierda:** en el estado de cierre, cada cilindro apunta hacia dentro, hacia el eje central del canal. Un anillo de cinco restos de leucina hidrófobos (esferas grandes, una por cada segmento de M2) ocluye el poro. **Derecha:** en el estado de apertura, los cilindros se inclinan y de esta forma ensanchan el anillo de leucinas. Un anillo de restos de treonina hidrófilos (pequeñas esferas) puede formar el filtro de selectividad cerca de la boca interna del canal. (Basado en Unwin, 1995.)

poro, y lo ocluye. Cuando el canal se abre, la hélice M2 rota de tal forma que el pliegue se encuentra a lo largo de la pared del canal.

Karlin, que estudió las reacciones de pequeños reactivos cargados con las cadenas laterales de aminoácidos en el segmento M2, ha proporcionado un punto de vista algo diferente sobre el poro y la compuerta. Comparando la capacidad de esos compuestos para reaccionar en los estados abierto y cerrado del canal, Karlin sacó la conclusión de que la compuerta estaba en el extremo citoplásmico de M2.

Resumen

Los terminales de las neuronas motoras establecen sinapsis con las fibras musculares en regiones especializadas de la membrana muscular denominadas placas ter-

minales. Cuando un potencial de acción alcanza los terminales de una neurona motora presináptica, hace que se libere ACh. El transmisor difunde a través de la hendidura sináptica y se une a receptores nicotínicos de ACh en la placa terminal, abriendo de esta manera canales que permiten el flujo de Na^+, K^+ y Ca^{2+} a través del músculo postsináptico. Un flujo neto de iones de Na^+ hacia dentro produce un potencial sináptico despolarizante denominado potencial de placa terminal.

Como los canales activados por ACh están localizados en la placa terminal, su apertura no produce más que una despolarización local que se extiende pasivamente a lo largo de la fibras musculares. Pero si se despolariza la célula postsináptica más allá del umbral, los canales sensibles al transmisor activan canales de Na^+ dependientes del voltaje cerca de la región de la placa terminal. Según se despolariza progresivamente la célula postsináptica, se abren más y más canales de Na^+ sensibles al voltaje. De esta manera, los canales de Na^+ pueden generar rápidamente suficiente corriente para producir un potencial de acción que se propaga de forma activa.

La proteína que forma el canal activado por ACh de tipo nicotínico ha sido purificada, sus genes han sido clonados y sus aminoácidos secuenciados. Se compone de cinco subunidades, dos de las cuales, las subunidades α, que reconocen y unen ACh, son idénticas. Cada subunidad tiene cuatro regiones hidrófobas que se cree forman hélices α que abarcan todo el espesor de la membrana.

La proteína que forma el canal activado por ACh de tipo nicotínico también contiene un sitio para reconocer y unir la ACh. Por lo tanto, este canal está activado directamente por un transmisor químico. Los dominios moleculares funcionales del canal activado por ACh han sido identificados y actualmente se investigan los pasos que relacionan la unión de ACh con la apertura del canal. Por lo tanto, es probable que podamos ver pronto, con detalle anatómico, la dinámica molecular de las diversas funciones fisiológicas de este canal.

El gran número de canales activados por la ACh en la placa normal suele asegurar que la transmisión sináptica se realice con un elevado factor de seguridad. En la miastenia grave, una enfermedad autoinmunitaria, los anticuerpos al receptor de ACh disminuyen el número de los canales sensibles a ACh y de esa forma comprometen seriamente la transmisión en la unión neuromuscular (véase el Capítulo 16).

La acetilcolina es tan sólo uno de los muchos neurotransmisores del sistema nervioso, y el potencial de placa terminal no es más que un ejemplo de transmisión química de las señales. ¿Actúan los transmisores de la misma manera en el sistema nervioso central, o hay otros mecanismos implicados en esa función? Anteriormente, esas cuestiones carecían prácticamente de respuesta, debido al pequeño tamaño y la gran variedad de células nerviosas del sistema nervioso central. Sin embargo, los avances de la técnica experimental, y en particular el registro de zona, han facilitado el estudio de la transmisión sináptica en las sinapsis centrales. Ya está claro que muchos neurotransmisorses operan en el sistema nervioso central en gran parte como la ACh lo hace en la placa terminal, mientras que otros transmisores producen sus efectos a través de vías completamente diferentes. En los dos capítulos siguientes, exploraremos algunas de las muchas variantes de transmisión sináptica que caracterizan al sistema nervioso central y periférico.

Apéndice: la corriente de la placa terminal puede calcularse mediante un circuito equivalente

Aunque el flujo de corriente a través de un grupo de canales de placa terminal activados por ACh puede describirse con la ley de Ohm, para comprender de forma completa el modo en que el potencial de placa terminal genera el flujo de corriente eléctrica, tendremos que tener también en cuenta los canales de reposo de la membrana que la rodea. Como los canales son proteínas que abarcan la bicapa de la membrana, tendremos que tomar en consideración las propiedades capacitivas de la membrana y las baterías iónicas determinadas por la distribución de Na^+ y K^+ dentro y fuera de la célula.

La relación dinámica de estos diferentes componentes puede explicarse utilizando las mismas reglas que empleamos en el Capítulo 8 para analizar el flujo de corriente en mecanismos eléctricos pasivos que constan sólo de resistencias, condensadores y baterías. Podemos representar la región de la placa terminal como un circuito equivalente que posee tras ramas paralelas: 1) una rama que representa el flujo de corriente sináptica a través de los canales activados por un transmisor; 2) una rama que representa el flujo de corriente de retorno a través de canales de reposo (la membrana no sináptica) y 3) una rama que representa el flujo de corriente a través de la bicapa lipídica, que actúa como un condensador (Fig. 11-16).

Como la corriente de la placa terminal es transportada tanto por el Na^+ como por el K^+, podremos representar la rama sináptica del circuito equivalente en forma de dos ramas paralelas, de las que cada una representa el flujo de una clase de ion diferente. En la placa terminal, sin embargo, el Na^+ y el K^+ fluyen a través del mismo canal iónico. Por ello, resulta más conveniente (y correcto) combinar las vías de corriente de Na^+ y de K^+ en una sola conductancia, que representa el canal activado por ACh. La conductancia de esta vía depende del número de canales abiertos, que a su vez depende de la concentración del transmisor. En ausencia de un transmisor, ningún canal está abierto y la conductancia es cero. Cuando un potencial de acción presináptico hace que se libere el trans-

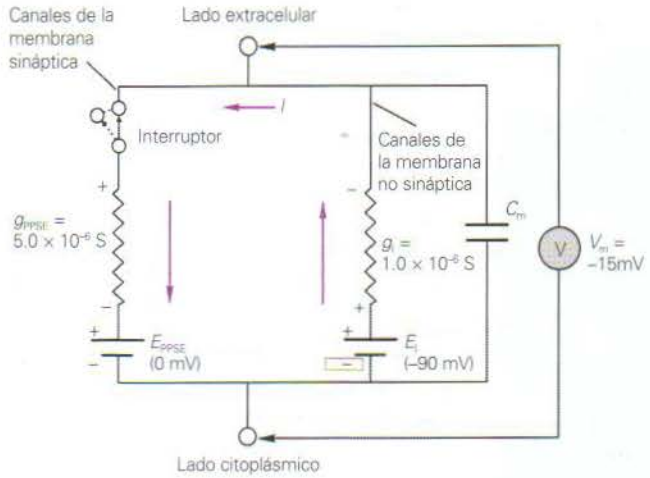


Figura 11-16. Circuito equivalente de la placa terminal con dos corrientes paralelas. La vía que representa la sinapsis consta de una batería, E_{PPSE}, en serie con una conductancia a través de los canales sensibles a ACh, g_{PPSE}. La otra consta de la batería que representa el potencial de reposo (E_l), en serie con la conductancia de los canales de reposo (g_l). En paralelo con estas dos vías de conductancia está la capacitancia de la membrana (C_m). El voltímetro (V) mide la diferencia de potencial entre la parte interna y la externa de la célula.

Cuando no hay ACh, los canales con compuerta están cerrados y ninguna corriente fluye a su través. Este estado ha sido dibujado como un circuito eléctrico abierto en el que la conductancia sináptica no está en conexión con el resto del circuito. La unión de ACh abre el canal sináptico. Este fenómeno es eléctricamente equivalente a abrir la llave de contacto entre la vía de conductancia con compuertas (g_{PPSE}) y la vía de reposo (g_l). En situación estable, la corriente fluye hacia dentro a través de los canales con compuertas y hacia fuera a través de los canales de reposo. Con los valores indicados de conductancias y baterías, la membrana se despolarizará de −90 mV (que es su potencial de reposo) a −15 mV (que es el pico del potencial de la placa terminal).

misor, la conductancia de esta vía se eleva hasta un valor de unos 5×10^{-6} S (o una resistencia de 2×10^5 Ω). Es decir, unas cinco veces la conductancia de la rama paralela que representa los canales de reposo o de pérdida (g_l).

La conductancia de la placa terminal está en serie con una batería (E_{PPSE}) cuyo valor viene dado por el potencial de inversión para un flujo de corriente sináptica (0 mV) (Fig. 11-16). Este valor es la suma algebraica ponderada de los potenciales de equilibrio de Na^+ y de K^+ (véase el Recuadro 11-1).

La corriente que fluye durante el potencial postsináptico excitador (I_{PPSE}) viene dada por

$$I_{PPSE} = g_{PPSE} \times (V_m - E_{PPSE}).$$

Con esta ecuación y el circuito equivalente de la Figura 11-17 nos es posible analizar ahora el potencial de placa terminal en términos del flujo de corriente iónica. Al principio de la acción sináptica excitadora (o fase dinámica), hay una corriente que fluye hacia dentro (I_{PPSE}) a través de los canales activados por ACh, debido a la mayor conductancia de Na^+ y K^+ y a la gran fuerza de arrastre de Na^+ hacia dentro del potencial de reposo inicial (−90 mV). Como la corriente fluye en un circuito cerrado, la corriente sináptica hacia dentro tiene que abandonar la célula en forma de corriente hacia fuera. En el circuito equivalente vemos que hay dos vías paralelas para el flujo de corriente hacia fuera: una vía de conductancia (I_l), que representa el flujo de corriente a través de los canales de reposo (o de pérdida) y una vía capacitiva (I_c) que representa el flujo de corriente a través de la capacitancia de membrana. Así pues,

$$I_{PPSE} = -(I_l + I_c).$$

Durante la fase más precoz del potencial de placa terminal, el potencial de membrana, V_m, está aún cerca de su valor en reposo, E_l. Como resultado de ello, la fuerza de arrastre hacia fuera sobre el flujo de corriente a través de los canales de reposo ($V_m - E_l$) es pequeña. Por ello, la mayor parte de la corriente abandona la célula en forma de corriente capacitiva, y la membrana se despolariza rápidamente (fase 2 de la Fig. 11-17). Según se despolariza la célula, la fuerza de arrastre hacia fuera sobre el flujo de corriente a través de los canales de reposo aumenta, mientras que la fuerza de arrastre hacia dentro sobre el flujo de corriente sináptica a través de los canales activados por ACh disminuye. Al mismo tiempo, según disminuye la concentración de ACh en la sinapsis, los canales activados por aquélla empiezan a cerrarse, y finalmente el flujo de corriente hacia dentro a través de los canales con compuertas está equilibrado completamente por el flujo de corriente hacia fuera a través de los canales de reposo ($I_{PPSE} = -I_l$). En este momento, no hay ninguna corriente que fluya dentro o fuera del condensador, es decir que $Ic = 0$. Como la velocidad de cambio del potencial de membrana es directamente proporcional a I_c,

$$I_c = C_m \times \Delta V/\Delta t,$$

el potencial de membrana habrá alcanzado un valor de situación estable máximo, $\Delta V/\Delta t = 0$ (fase 3 de la Fig. 11-17).

Según se cierran los canales con compuertas, I_{PPSE} disminuye aún más. Ahora I_{PPSE} e I_l ya no están en equilibrio y el potencial de membrana empieza a repolarizar, porque el flujo de corriente hacia fuera debido a I_l se vuelve mayor que la corriente sináptica hacia dentro. Durante la mayor parte de la fase de disminución de la acción sináptica la corriente ya no fluye a través de los canales activados por ACh, ya que todos estos canales están cerrados. En vez de ello, la corriente fluye al exterior sólo a través de los canales de reposo y a través del condensador (fase 4 de la Fig. 11-17).

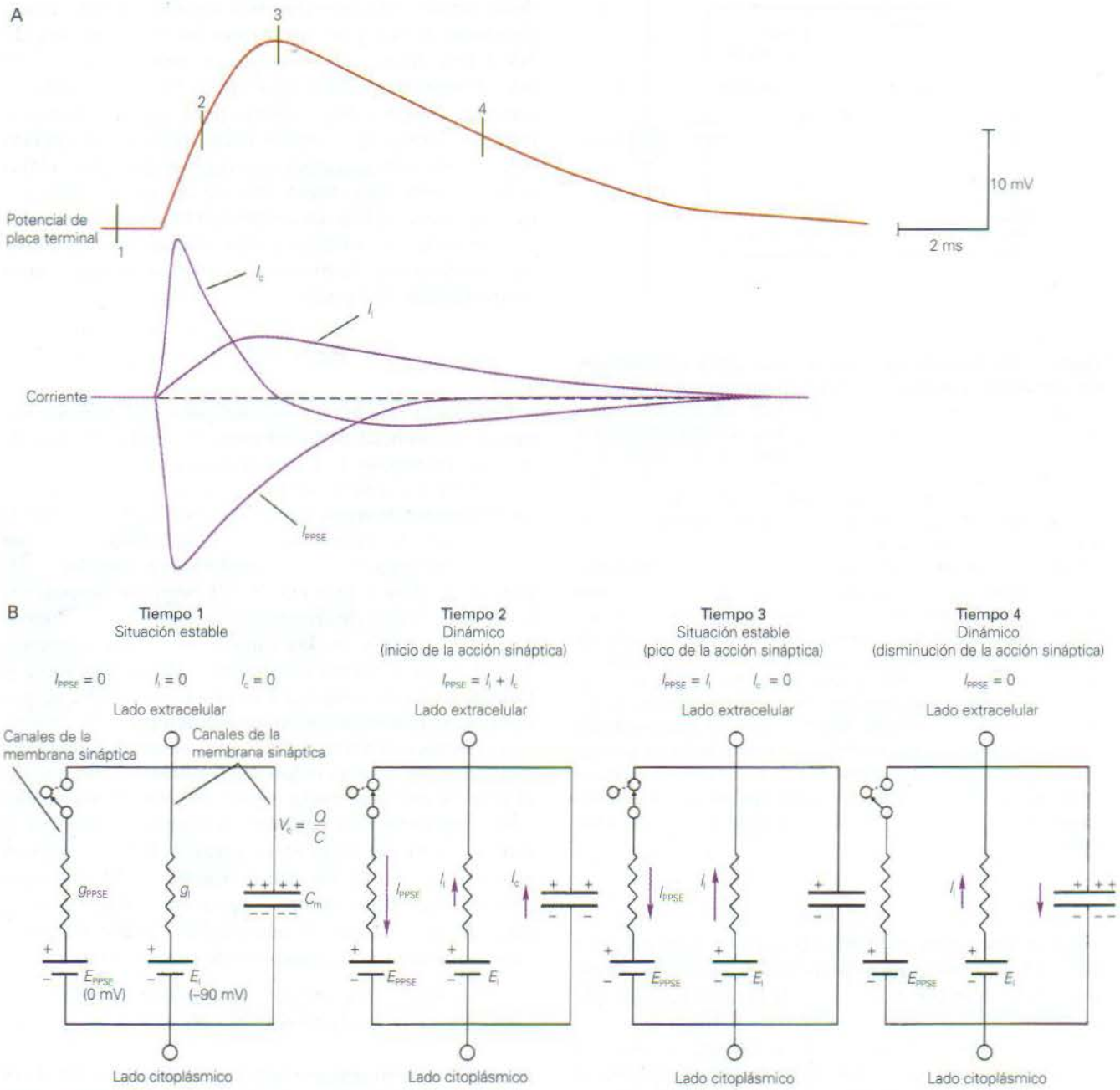


Figura 11-17. Tanto las propiedades de la conductancia sináptica sensible a ACh como las de la membrana pasiva de la célula muscular determinan la evolución del potencial de la placa terminal.

A. Comparación entre la evolución del potencial de placa terminal (**trazado superior**) con la de las corrientes que lo componen, a través de los canales sensibles a ACh (I_{PPSE}), los canales de reposo (o pérdida) (I_i) y el condensador (I_c). La corriente capacitiva sólo fluye cuando cambia el potencial de membrana. En situación estable, como en el pico del potencial de la placa terminal, el flujo hacia dentro de la corriente iónica a través de los canales sensibles a ACh está equilibrado perfectamente con el flujo hacia fuera de la corriente iónica a través de los canales de reposo, y no hay ningún flujo de corriente capacitiva.

B. Circuitos equivalentes para la corriente en los momentos 1, 2, 3 y 4 mostrados en la parte **A.** (La magnitud relativa de una corriente está representada por la longitud de las flechas.)

Cuando el potencial de placa terminal está en su máximo, o valor de situación estable, $I_c = 0$ y, por lo tanto, el valor de V_m puede ser calculado fácilmente. El flujo de corriente hacia dentro a través de los canales con compuertas (I_{PPSE}) debe estar equilibrado exactamente por un flujo de corriente hacia fuera a través de los canales de reposo (I_l):

$$I_{PPSE} + I_l = 0. \qquad (11\text{-}8)$$

La corriente que fluye a través de los canales activados por ACh (I_{PPSE}) y a través de los canales de reposo (I_l) viene dada por la ley de Ohm:

$$I_{PPSE} = g_{PPSE} \times (V_m - E_{PPSE})$$

y

$$I_l = g_l \times (V_m - E_l).$$

Si se aplican estas dos expresiones a la Ecuación 11-8, obtenemos

$$g_{PPSE} \times (Vm - E_{PPSE}) + g_l \times (V_m - E_l) = 0.$$

Para resolver V_m no tenemos más que desarrollar los dos productos de la ecuación y simplificarlos de forma que todos los términos con voltaje (V_m) aparezcan en el lado izquierdo de la ecuación:

$$(g_{PPSE} \times V_m) + (g_l \times V_m) = (g_{PPSE} \times E_{PPSE}) + (g_l \times E_l).$$

Resolviendo la ecuación para V_m, obtendremos finalmente

$$V_m = \frac{(g_{PPSE} \times E_{PPSE}) + (g_l \times E_l)}{g_{PPSE} + g_l} \qquad (11\text{-}9)$$

Esta ecuación es similar a la utilizada para calcular los potenciales de reposo y de acción (Capítulo 7). Según la Ecuación 11-9, el voltaje máximo del potencial de placa terminal equivale a la media ponderada de las fuerzas electromotrices de las dos baterías para corrientes activadas y de reposo. Los factores de ponderación vienen dados por la magnitud relativa de las dos conductancias. Si la conductancia activada es mucho menor que la de la membrana en reposo ($g_{PPSE} \ll g_l$), $g_{PPSE} \times E_{PPSE}$ será despreciable en comparación con $g_l \times E_l$. En estas condiciones, V_m se mantendrá próximo a E_l. Esta situación no se presenta más que cuando sólo algunos canales son abiertos por ACh (debido a que la concentración de ésta es baja). Por otra parte, si g_{PPSE} es mucho mayor que g_l, la Ecuación 11-9 enseña que V_m se aproxima a E_{PPSE}, o potencial sináptico de inversión. Esta situación se presenta cuando la concentración de ACh es alta y hay un gran número de canales activados por ella que están abiertos. A concentraciones intermedias de ACh, con un moderado número de canales activados por ella abiertos, el potencial máximo de placa terminal se encuentra entre E_l y E_{PPSE}.

Ahora podemos utilizar esta ecuación para calcular el potencial máximo de placa terminal para el caso específico mostrado en la Figura 11-16, en el que $g_{PPSE} = 5 \times 10^{-6}$ S, $g_l = 1 \times 10^{-6}$ S, $E_{PPSE} = 0$ mV y $E_l = -90$ mV. Si se aplican estos valores a la Ecuación 11-9 se obtiene

$$V_m = \frac{[(5 \times 10^{-6}\ S) \times (0\ mV)] + [(1 \times 10^{-6}\ S) \times (-90\ mV)]}{(5 \times 10^{-6}\ S) + (1 \times 10^{-6}\ S)}$$

o bien

$$V_m = \frac{(1 \times 10^{-6}\ S) \times (-90\ mV)}{(6 \times 10^{-6}\ S)} = -15\ mV.$$

La amplitud máxima del potencial de placa terminal es entonces

$$\Delta V_{PPSE} = V_m - E_l = -15\ mV - (-90\ mV) = 75\ mV.$$

Para comprobar que esto es así, podemos ver si en el potencial de placa terminal máximo la corriente sináptica es igual y opuesta a la corriente no sináptica, de forma que la corriente de membrana neta sea realmente igual a cero:

$$I_{PPSE} = (5 \times 10^{-6}\ S) \times (-15\ mV - 0\ mV) = -75 \times 10^{-9} A$$

y

$$I_l = (1 \times 10^{-6}\ S) \times [-15\ mV - (-90\ mV)] = 75 \times 10^{-9} A.$$

Aquí vemos que la Ecuación 11-9 confirma que $I_{PPSE} + I_l = 0$.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

Lecturas seleccionadas

Fatt P, Katz B. 1951. An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode. J Physiol (Lond) 115:320-370.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts*, Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons*, Part 1, pp. 261-294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hille B. 1992. In: *Ionic Channels of Excitable Membranes*, 2nd ed, pp. 140-169. Sunderland, MA: Sinauer.

Imoto K, Busch C, Sakmann B, Mishina M, Konno T, Nakai J, Bujo H, Mori Y, Fukuda K, Numa S. 1988. Rings of negatively charged amino acids determine the acetylcholine receptor-channel conductance. Nature 335:645-648.

Karlin A, Akabas MH. 1995. Toward a structural basis for the function of nicotinic acetylcholine receptors and their cousins. Neuron 15:1231-1244.

Neher E, Sakmann B. 1976. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. Nature 260:799-802.

Unwin N. 1993. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels. Cell 72(Suppl):31-41.

Referencias

Akabas MH, Kaufmann C, Archdeacon P, Karlin A. 1994. Identification of acetylcholine receptor-channel-lining residues in the entire M2 segment of the α-subunit. Neuron 13:919-927.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1989. *Molecular Biology of the Cell,* 2nd ed. New York: Garland.

Charnet P, Labarca C, Leonard RJ, Vogelaar NJ, Czyzyk L, Gouin A, Davidson N, Lester HA. 1990. An open channel blocker interacts with adjacent turns of α-helices in the nicotinic acetylcholine receptor. Neuron 4:87-95.

Claudio T, Ballivet M, Patrick J, Heinemann S. 1983. Nucleotide and deduced amino acid sequences of *Torpedo californica* acetylcholine receptor γ-subunit. Proc Natl Acad Sci U S A 80:1111-1115.

Colquhoun D. 1981. How fast do drugs work? Trends Pharmacol Sci 2:212-217.

Dwyer TM, Adams DJ, Hille B. 1980. The permeability of the endplate channel to organic cations in frog muscle. J Gen Physiol 75:469-492.

Fertuck HC, Salpeter MM. 1974. Localization of acetylcholine receptor by ^{125}I-labeled α-bungarotoxin binding at mouse motor endplates. Proc Natl Acad Sci U S A 71:1376-1378.

Heuser JE, Salpeter SR. 1979. Organization of acetylcholine receptors in quick-frozen, deep-etched, and rotary-replicated *Torpedo* postsynaptic membrane. J Cell Biol 82:150-173.

Ko C-P. 1984. Regeneration of the active zone at the frog neuromuscular junction. J Cell Biol 98:1685-1695.

Kuffler SW, Nicholls JG, Martin AR. 1984. *From Neuron to Brain: A Cellular Approach to the Function of the Nervous System,* 2nd ed. Sunderland, MA: Sinauer.

McMahan UJ, Kuffler SW. 1971. Visual identification of synaptic boutons on living ganglion cells and of varicosities in postganglionic axons in the heart of the frog. Proc R Soc Lond B Biol Sci 177:485-508.

Miles FA. 1969. *Excitable Cells.* London: Heinemann.

Noda M, Furutani Y, Takahashi H, Toyosato M, Tanabe T, Shimizu S, Kikyotani S, Kayano T, Hirose T, Inayama S, Numa S. 1983. Cloning and sequence analysis of calf cDNA and human genomic DNA encoding α-subunit precursor of muscle acetylcholine receptor. Nature 305:818-823.

Noda M, Takahashi H, Tanabe T, Toyosato M, Kikyotani S, Furutani Y, Hirose T, Takashima H, Inayama S, Miyata T, Numa S. 1983. Structural homology of *Torpedo californica* acetylcholine receptor subunits. Nature 302:528-532.

Palay SL. 1958. The morphology of synapses in the central nervous system. Exp Cell Res Suppl 5:275-293.

Raftery MA, Hunkapiller MW, Strader CD, Hood LE. 1980. Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. Science 208:1454-1457.

Revah F, Galzi J-L, Giraudat J, Haumont PY, Lederer F, Changeux J-P. 1990. The noncompetitive blocker [^{3}H]chlorpromazine labels three amino acids of the acetylcholine receptor gamma subunit: implications for the alpha-helical organization of regions MII and for the structure of the ion channel. Proc Natl Acad Sci U S A 87:4675-4679.

Salpeter MM (eds). 1987. *The Vertebrate Neuromuscular Junction,* pp. 1-54. New York: Liss.

Takeuchi A. 1977. Junctional transmission. I. Postsynaptic mechanisms. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts,* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons,* Part 1, pp. 295-327. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Toyoshima C, Unwin N. 1988. Ion channel of acetylcholine receptor reconstructed from images of postsynaptic membranes. Nature 336:247-250.

Verrall S, Hall ZW. 1992. The N-terminal domains of acetylcholine receptor subunits contain recognition signals for the initial steps of receptor assembly. Cell 68:23-31.

Villarroel A, Herlitze S, Koenen M, Sakmann B. 1991. Location of a threonine residue in the alpha-subunit M2 transmembrane segment that determines the ion flow through the acetylcholine receptor-channel. Proc R Soc Lond B Biol Sci 243:69-74.

Unwin N. 1995. Acetylcholine receptor-channel imaged in the open state. Nature 373:37-43.

12

Integración sináptica

Las neuronas centrales reciben señales tanto excitadoras como inhibidoras

Las sinapsis excitadoras e inhibidoras tienen ultraestructuras características

La acción sináptica excitadora está mediada por canales de sodio y potasio activados por el glutamato

La acción sináptica inhibidora por lo general está mediada por canales de cloruro activados por GABA y glicina

Las corrientes a través de canales individuales activados por GABA y glicina pueden ser registradas

¿De qué forma inhibe la célula postsináptica la apertura de los canales de cloruro?

Los receptores sinápticos de glutamato, GABA y glicina son proteínas transmembrana

Receptores de GABA y glicina

Receptores de glutamato

Otros canales receptores del sistema nervioso central

Las señales excitadoras e inhibidoras son integradas por la célula en una respuesta única

Las sinapsis de cada neurona central individual están agrupadas según su función

Las sinapsis de los cuerpos celulares a menudo son inhibidoras

Las sinapsis de las espinas dendríticas a menudo son excitadoras

Las sinapsis de los terminales axónicos a menudo son moduladoras

Resumen

IGUAL QUE SUCEDE EN LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA en la unión neuromuscular, la transmisión más rápida de señales entre neuronas en el sistema nervioso central implica a los receptores ionotrópicos de la membrana celular. Por tanto, muchos de los principios que se aplican a las conexiones sinápticas en la unión neuromuscular también pueden utilizarse en el sistema nervioso central.

Sin embargo, la transmisión sináptica entre neuronas centrales es más compleja, por diversas razones. En primer lugar, mientras que la mayoría de las fibras musculares no están inervadas más que por una sola neurona motora, una célula nerviosa central (como puede ser una neurona motora de la médula espinal) recibe conexiones de cientos de neuronas. En segundo lugar, las fibras musculares no reciben más que señales excitadoras, mientras que las neuronas centrales reciben señales tanto excitadoras como inhibidoras. En tercer lugar, todas las acciones sinápticas sobre las fibras musculares están mediadas por un único neurotransmisor, la acetilcolina (ACh), que no activa más que un tipo de receptor (el canal receptor nicotínico de ACh), mientras que en el sistema nervioso central las señales que recibe una sola célula están mediadas por diversos transmisores que alteran la actividad de diferentes canales iónicos. Estos canales no son los únicos que están activados directamente por transmisores, de forma muy semejante a la del receptor nicotínico de ACh, sino que también existen otros que son activados de forma indirecta por receptores metabotrópicos y por los segundos mensajeros activados por ellos. Como resultado, y a diferencia de las fibras musculares, las neuronas centrales deben integrar diversas aferencias en una respuesta coordinada.

Por último, la sinapsis entre nervio y músculo es un modelo de eficacia, ya que cada potencial de acción en la neurona motora produce un potencial de acción en la fibra muscular. En comparación con ello, las conexiones establecidas por una neurona presináptica en la neurona motora son sólo moderadamente eficaces, ya que puede ser necesario que hasta 50 a 100 neuronas excitadoras envíen sus señales a la vez para producir un potencial si-

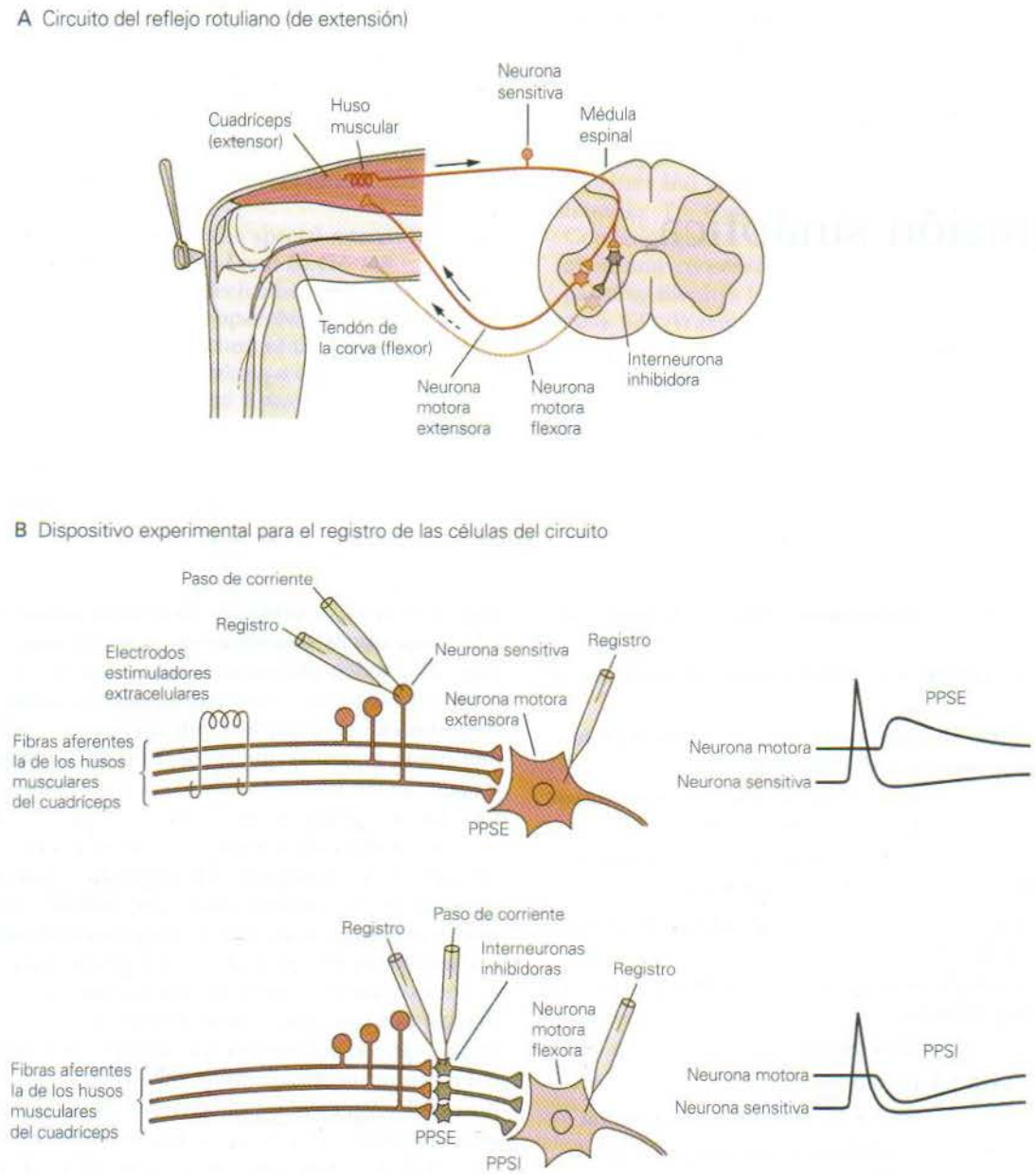


Figura 12-1. La combinación de conexiones sinápticas excitadoras e inhibidoras que median en el reflejo de extensión del músculo cuadríceps es típica de los circuitos del sistema nervioso central.

A. La neurona sensitiva receptora de la extensión del músculo cuadríceps establece una conexión excitadora con la neurona motora que inerva ese mismo grupo muscular (la neurona motora extensora). También establece una conexión excitadora con una interneurona. Esta interneurona, a su vez, establece una conexión inhibidora con la neurona motora que inerva el grupo muscular antagonista, o bíceps (la neurona motora flexora). Y al contrario, una fibra aferente procedente del bíceps excita una interneurona que establece una sinapsis inhibidora en la neurona motora extensora (no mostrada en el dibujo).

B. La disposición experimental ideal muestra los métodos para estudiar la inhibición y la excitación de una neurona motora extensora en la vía ilustrada en **A. Parte superior:** dos alternativas para crear potenciales excitadores en la neurona motora extensora. (1) Todo el nervio aferente procedente del cuadríceps puede ser estimulado eléctricamente con electrodos extracelulares, o (2) axones aislados pueden ser estimulados con un electrodo intracelular de paso de corriente insertado en el cuerpo de la neurona sensitiva. Un potencial de acción estimulado en la neurona aferente del cuadríceps desencadena un potencial postsináptico excitador (despolarizante), o PPSE, en la neurona motora extensora. **Parte inferior:** dispositivo para provocar y medir potenciales inhibidores en la neurona motora flexora. Las interneuronas inhibidoras que reciben aferencias por la vía del cuadríceps son estimuladas de forma intracelular. Un potencial de acción estimulado en la interneurona inhibidora de la vía del cuadríceps (extensora) genera un potencial postsináptico inhibidor (hiperpolarizante), o PPSI, en la neurona motora flexora.

náptico lo suficientemente intenso como para desencadenar un potencial de acción en una célula motora.

Los primeros conocimientos sobre las sinapsis del sistema nervioso central mediadas por receptores ionotrópicos se obtuvieron gracias a los experimentos de John Eccles y sus colaboradores, en los años 50, sobre los mecanismos sinápticos de las neuronas motoras medulares que controlan el reflejo de extensión, el sencillo comportamiento estudiado en los Capítulos 2 y 4. Las neuronas motoras medulares siguen siendo particularmente útiles para examinar los mecanismos sinápticos centrales, debido a que tienen un cuerpo celular grande y accesible y a que, lo que es más importante, reciben tanto conexiones excitadoras como inhibidoras y, por lo tanto, nos permiten estudiar la acción integradora del sistema nervioso a nivel celular.

Las neuronas centrales reciben señales tanto excitadoras como inhibidoras

Para analizar las sinapsis que median en el reflejo de extensión, Eccles activó una gran cantidad de axones de las células sensitivas que inervan los órganos receptores de la extensión en el músculo cuadríceps. Hoy día, estos mismos experimentos pueden hacerse estimulando una única neurona sensitiva. Si se pasa una corriente suficiente, a través de un microelectrodo, al cuerpo celular de una neurona receptora de la extensión en el ganglio de la raíz dorsal de la médula espinal, se genera un potencial de acción en la célula sensitiva. Éste a su vez produce un pequeño potencial postsináptico excitador (PPSE) en la neurona motora que inerva el mismo músculo controlado por la neurona sensitiva (Fig. 12-1). El PPSE producido por esa célula sensitiva despolariza la neurona motora a menos de 1 mV, a menudo tan sólo a 0.2-0.4 mV, muy por debajo del umbral para generar un potencial de acción (normalmente, se precisa una despolarización de 10 mV o más para alcanzar ese umbral).

Si se estimula una neurona receptora de extensión que inerve el bíceps crural, que es un grupo muscular antagonista del cuadríceps, se produce un pequeño potencial postsináptico inhibidor (PPSI) en la neurona motora del cuadríceps (Fig. 12-1). Esta acción hiperpolarizante está mediada por una interneurona inhibidora, que recibe la señal excitadora de las neuronas sensitivas del bíceps y, a su vez, se pone en contacto con las neuronas motoras del cuadríceps. Las interneuronas también pueden ser estimuladas por vía intracelular.

Aunque un solo PPSE no es lo bastante intenso como para provocar un potencial de acción en la neurona motora, la convergencia de muchos potenciales sinápticos excitadores procedentes de muchas fibras aferentes permiten que sean integrados por la neurona para iniciar un potencial de acción. Al mismo tiempo, los potenciales sinápticos inhibidores, si son lo bastante intensos, pueden contrarrestar la suma de las acciones excitadoras e impedir que el potencial de membrana alcance el umbral.

Además de contrarrestar la excitación sináptica, la inhibición sináptica puede ejercer un potente control sobre las células nerviosas espontáneamente activas. Muchas células del encéfalo lo son, al igual que las células marcapasos del corazón. Si se suprime la generación espontánea de potenciales de acción en estas células, la inhibición sináptica puede modelar el patrón de envío de señales en una célula. Esta función, denominada papel de *modelado* de la inhibición, aparece ilustrada en la Figura 12-2.

Las sinapsis excitadoras e inhibidoras tienen ultraestructuras características

Como ya hemos comprobado en el Capítulo 10, el efecto de un potencial sináptico, ya sea excitador o inhibidor, no viene determinado por el tipo de transmisor liberado por la neurona presináptica, sino por el tipo de canales iónicos activados por ese transmisor en la célula postsináptica. Aunque la mayoría de los transmisores son reconocidos por tipos de receptores que median potenciales excitadores o inhibidores, algunos actúan sobre todo sobre receptores que son de uno u otro signo. Por ejemplo, en el encéfalo de los vertebrados, las neuronas que liberan glutamato actúan normalmente sobre receptores que producen excitación, mientras que las neuronas que liberan ácido γ-aminobutírico (GABA) o glicina actúan sobre receptores ionotrópicos inhibidores. (Una excepción se encuentra en la retina de los vertebrados, que es-

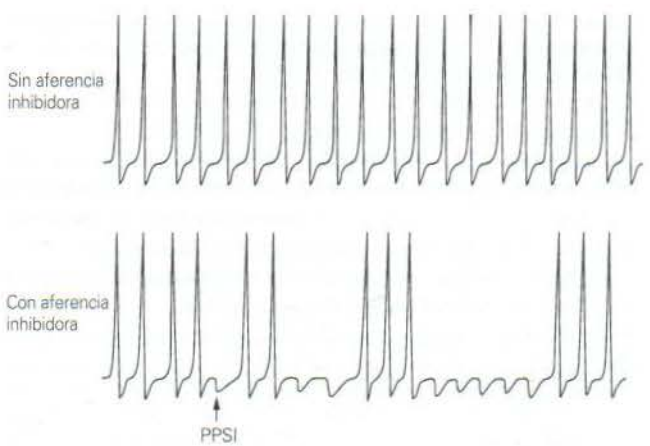


Figura 12-2. La inhibición puede moldear el patrón de envío de señales de una neurona espontáneamente activa. Si no hay una aferencia inhibidora, la neurona envía señales de forma continua a un intervalo fijo. Cuando recibe aferencias inhibidoras, algunos potenciales de acción se inhiben, lo que crea un patrón característico de los impulsos. Este efecto de la inhibición sobre el envío de señales de una neurona recibe el nombre de *modelado*.

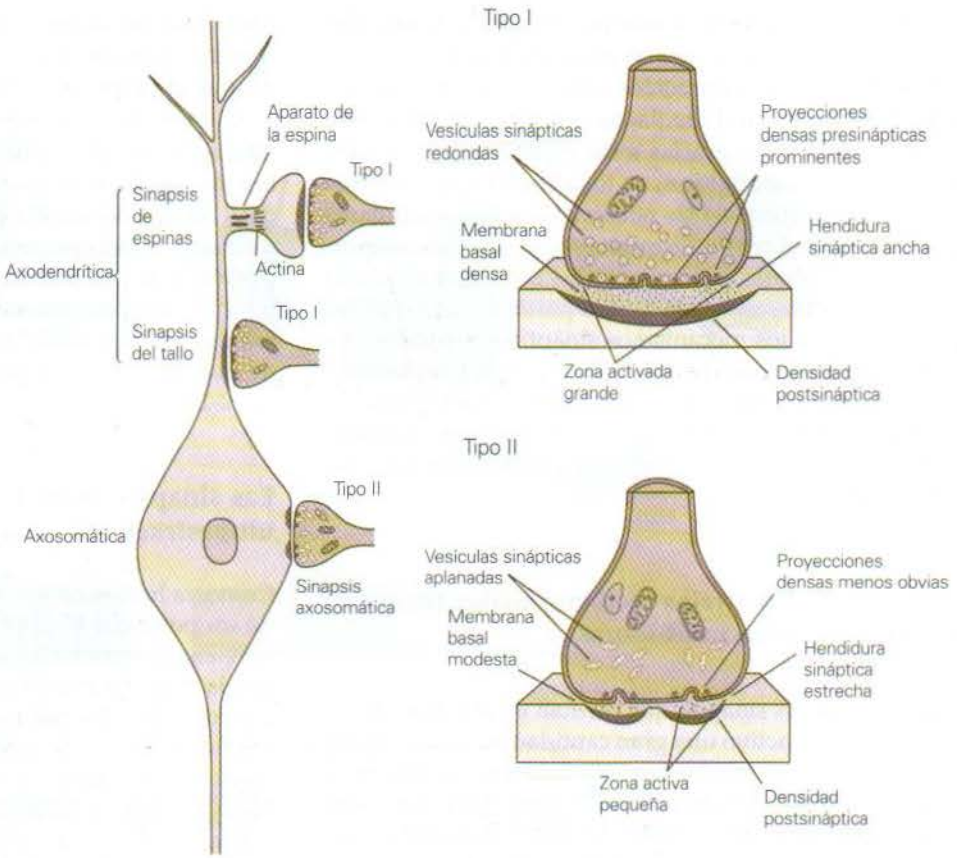


Figura 12-3. Los dos tipos morfológicos de sinapsis más frecuentes en el sistema nervioso central son el I y el II de Gray. El tipo I suele ser excitador, y un ejemplo de él son las sinapsis glutamatérgicas; el tipo II suele ser inhibidor, y un ejemplo de él son las sinapsis GABAérgicas. Las diferencias entre ambos son la forma de las vesículas, la prominencia de densidades presinápticas, el área total de la zona activa, la anchura de la hendidura sináptica y la presencia de una membrana basal densa. Las sinapsis de tipo I normalmente contactan con proyecciones especializadas de las dendritas, las llamadas espinas, y menos a menudo con los tallos de las dendritas. Las sinapsis de tipo II con frecuencia contactan con el cuerpo celular.

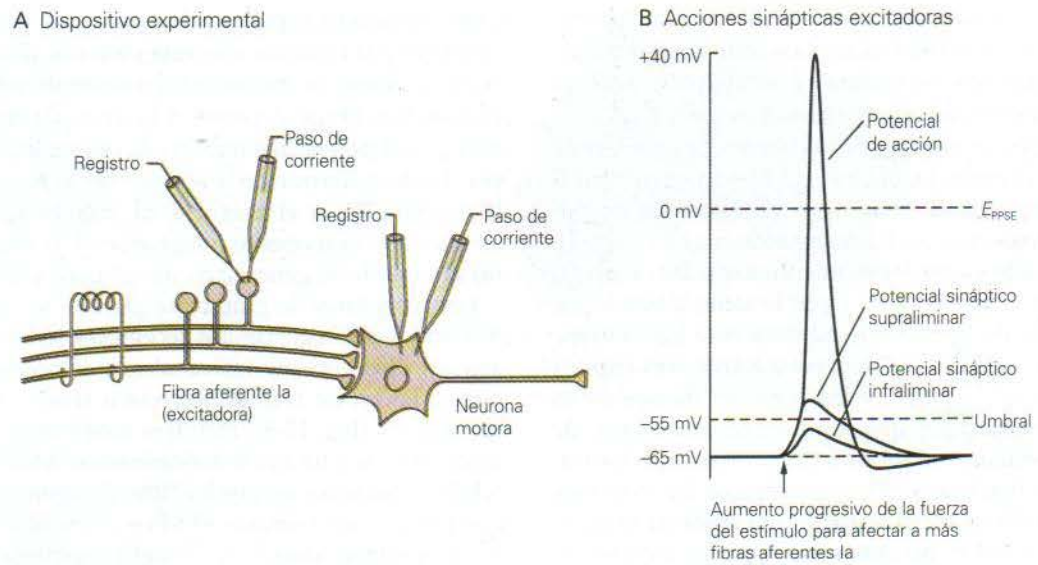
Figura 12-4. (página siguiente) Las acciones excitadoras de las sinapsis químicas se producen por la apertura de los canales permeables tanto a Na^+ como a K^+. Esto puede demostrarse determinando el potencial de inversión para PPSE.

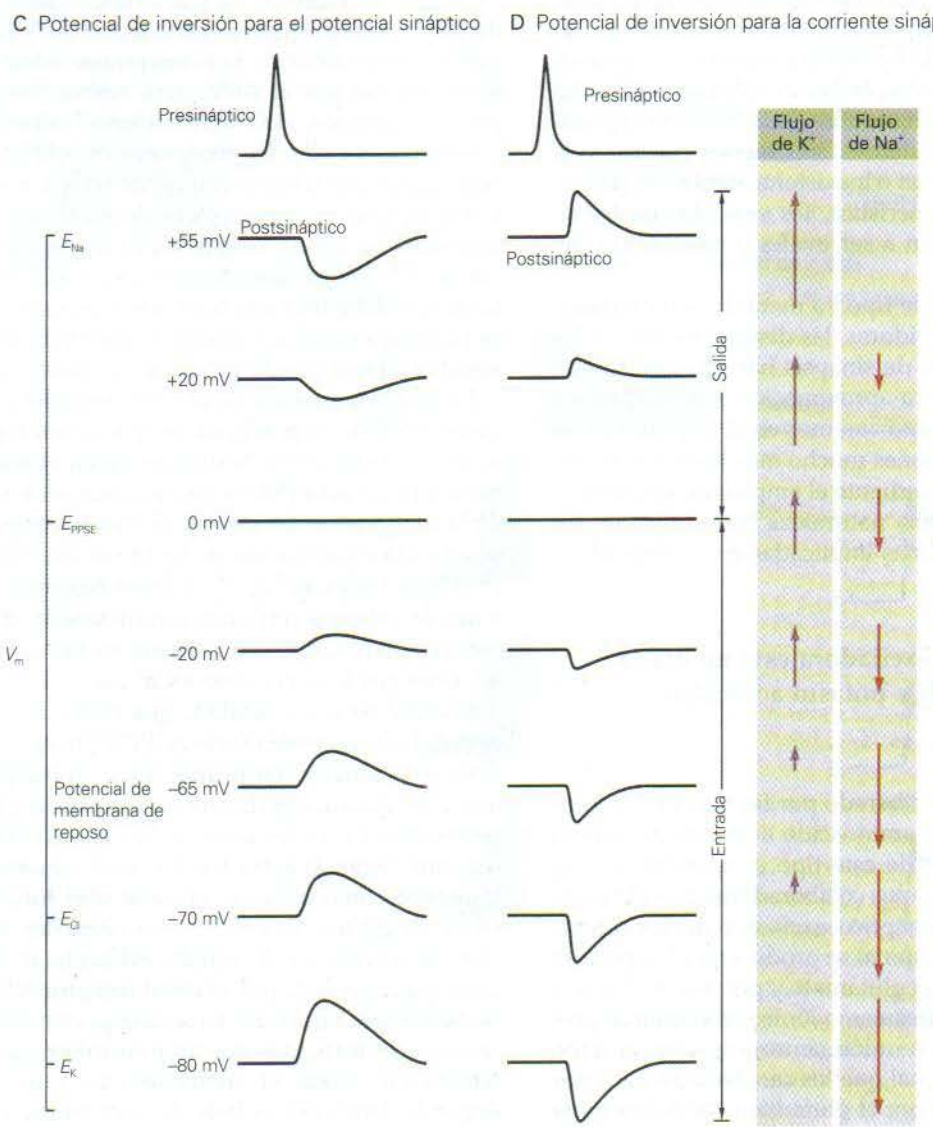
A. Se utilizan electrodos intracelulares para estimular las neuronas y registrar su acción. Se pasa una corriente a la neurona motora postsináptica, ya sea para alterar el nivel del potencial de membrana de reposo antes de la estimulación presináptica (método de control de membrana denominado grapado de corriente), o para mantener el potencial de membrana fijo durante el flujo de la corriente sináptica (pinza de voltaje).

B. Un estímulo débil al nervio aferente a partir del cuadríceps no afecta más que a algunas fibras aferentes Ia, lo que da lugar a un potencial postsináptico por debajo del umbral. Un estímulo intenso afecta a más fibras aferentes, y da lugar a un potencial sináptico supraliminar, que arrastra el potencial de membrana más eficazmente hacia su potencial de inversión, situado más allá del umbral (−55 mV) que inicia un potencial de acción.

C. El potencial de inversión para el potencial sináptico puede determinarse utilizando una pinza de corriente. Cuando un potencial de membrana está en su valor de reposo (−65 mV), un potencial de acción presináptico produce un PPSE despolarizante, que aumenta en amplitud cuando la membrana es hiperpolarizada a −70 y −80 mV. En contraste con ello, cuando la membrana es despolarizada a −20 mV, el PPSE se vuelve más pequeño; cuando el potencial de membrana alcanza el potencial de inversión (0 mV), el PPSE se anula. Si se sigue despolarizando hasta +20 mV, se invierte el potencial sináptico y se causa una hiperpolarización. Esta acción sináptica, ya sea hiperpolarizante o despolarizante, siempre arrastra el potencial de membrana hacia el potencial de inversión, E_{PPSE}.

D. El potencial de inversión para la corriente sináptica puede determinarse utilizando una pinza de voltaje. Al potencial de membrana de reposo y a potenciales pinzados más negativos (−70 y −80 mV), la corriente sináptica es grande y va dirigida hacia dentro, debido a que la fuerza de arrastre electroquímica también va dirigida hacia dentro. Esta corriente genera el PPSE. Cuando el potencial de membrana se vuelve más negativo (−20 mV), la magnitud de la corriente sináptica hacia dentro disminuye; y al potencial de inversión (0 mV) se vuelve igual a cero. Cuando el potencial de membrana se vuelve más positivo que el potencial de inversión (+20 ó +55 mV), la corriente sináptica va dirigida hacia fuera. La magnitud y el signo de la corriente sináptica vienen determinados por la suma de los flujos de K^+ y Na^+ a través de la conductancia sináptica.


A Dispositivo experimental
Registro
Paso de corriente
Registro
Paso de corriente
Fibra aferente la (excitadora)
Neurona motora
B Acciones sinápticas excitadoras
+40 mV
Potencial de acción
0 mV
E_{PPSE}
Potencial sináptico supraliminar
Potencial sináptico infraliminar
–55 mV
Umbral
–65 mV
Aumento progresivo de la fuerza del estímulo para afectar a más fibras aferentes la


C Potencial de inversión para el potencial sináptico
D Potencial de inversión para la corriente sináptica
Presináptico
Postsináptico
E_{Na}
+55 mV
+20 mV
E_{PPSE}
0 mV
V_m
–20 mV
Potencial de membrana de reposo
–65 mV
E_{Cl}
–70 mV
E_K
–80 mV
Salida
Entrada
Flujo de K^+
Flujo de Na^+

tudiaremos en un capítulo posterior, y hay muchas excepciones en los invertebrados). Los terminales sinápticos de las neuronas excitadoras e inhibidoras a veces pueden ser diferenciados por su morfología.

Hay dos tipos morfológicos frecuentes de conexiones sinápticas en el encéfalo, el Gray de tipo I y el de tipo II (llamados así por E. G. Gray, que fue quien los describió). Las sinapsis de tipo I a menudo son glutamatérgicas, y por lo tanto excitadoras, mientras que las de tipo II a menudo son GABAérgicas, y por lo tanto inhibidoras. En las sinapsis de tipo I, la hendidura está ligeramente ensanchada a cerca de 30 nm; la zona activa presináptica tiene un área de 1-2 μm^2, y las regiones densas de la membrana presináptica, que son los presuntos sitios de liberación vesicular, son prominentes. Cuando se las trata con ciertos fijadores ultramicroscópicos las vesículas sinápticas tienden a adoptar una forma redonda característica. La membrana postsináptica también incluye extensas regiones densas, y en la hendidura sináptica aparece un material amorfo denso de membrana basal. En las sinapsis de tipo II, la hendidura sináptica tiene unos 20 nm de diámetro; la zona activa es más pequeña (inferior a 1 μm^2), las especializaciones de la membrana presináptica y las regiones densas son menos obvias, y la membrana basal es escasa o inexistente dentro de la hendidura. De forma característica, las vesículas de las sinapsis de tipo II tienden a ser ovales o aplanadas (Fig. 12-3).

Aunque las sinapsis de tipo I a menudo son excitadoras y las de tipo II inhibidoras, las distinciones morfológicas entre ambos tipos de sinapsis han demostrado no ser más que una primera aproximación a la bioquímica de los transmisores. Como veremos en el Capítulo 15, se han reconocido distinciones mucho más fiables entre los tipos de transmisores mediante el empleo de la inmunocitoquímica, basada en la naturaleza bioquímica de los transmisores o las enzimas implicadas en su síntesis.

La acción sináptica excitadora está mediada por canales de sodio y potasio activados por el glutamato

El transmisor excitador liberado por las neuronas receptoras de extensión es el aminoácido L-glutamato, que es el principal transmisor de este tipo en el encéfalo y la médula espinal. Eccles y sus colaboradores descubrieron que el potencial postsináptico excitador de las células motoras de la médula espinal se produce por la apertura de canales activados con glutamato y permeables tanto a Na^+ como a K^+. Este mecanismo iónico es similar al producido por la ACh en la unión neuromuscular, descrito en el Capítulo 11. Al igual que los canales activados por la ACh, los que lo son por el glutamato conducen tanto Na^+ como K^+, con una permeabilidad casi idéntica. Como resultado, el potencial de inversión para el flujo de corriente por estos canales está en 0 mV (Fig. 12-4C, D). Según aumenta la intensidad del estímulo extracelular se excitan más fibras aferentes, y la despolarización producida por el potencial sináptico de excitación se hace mayor. La despolarización acaba por ser lo bastante intensa como para llevar el potencial de membrana en el cono axónico (el componente integrador de la neurona motora) al umbral de generación de un potencial de acción.

Los receptores de glutamato pueden ser divididos en dos amplias categorías: los receptores ionotrópicos, que activan directamente los canales, y los metabotrópicos, que lo hacen de forma indirecta a través de segundos mensajeros (Fig. 12-5). Hay tres subtipos principales de receptores de glutamato ionotrópicos: AMPA, cainato y NMDA, llamados así por los tipos de agonistas sintéticos que los activan (α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiónico, cainato y *N*-metil-D-aspartato, respectivamente). El receptor de glutamato NMDA se bloquea de forma selectiva por un fármaco, el APV (ácido 2-amino-5-fosfonovalérico). Los receptores AMPA y cainato no se afectan por el APV, pero ambos son bloqueados por otro fármaco, el CNQX (6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona). Por ello, los receptores de AMPA y cainato a veces reciben el nombre común de receptores no-NMDA. Los receptores metabotrópicos de glutamato pueden ser activados de forma selectiva por ácido *trans*-(1S,3R)-1-amino-1,3-ciclopentanodicarboxílico (ACPD) (Fig. 12-5). La acción del glutamato sobre los receptores ionotrópicos es siempre excitadora, mientras que la de los receptores metabotrópicos puede producir excitación o inhibición.

La neurona motora tiene tanto receptores no-NMDA como NMDA. Al potencial de reposo normal, los receptores ionotrópicos no-NMDA generan el mayor componente precoz del PPSE en las neuronas motoras (así como en la mayoría de las demás neuronas centrales) en respuesta a la estimulación de las fibras sensitivas aferentes primarias (véase la Fig. 12-7). Estos receptores activan canales de cationes con unas conductancias relativamente bajas (≪20 pS), que son permeables tanto a Na^+ como a K^+, pero por lo general no a Ca^{2+}.

El canal receptor NMDA, que contribuye a la formación del componente tardío de PPSE, tiene tres propiedades excepcionales. En primer lugar, el receptor controla un canal de cationes de alta conductancia (50 pS) que es permeable a Ca^{2+} así como a Na^+ y a K^+ (Fig. 12-5). En segundo lugar, la apertura del canal requiere glicina extracelular como cofactor; el canal sólo funciona en presencia de glicina. En condiciones normales, la concentración de glicina en el líquido extracelular es suficiente como para permitir que el canal receptor NMDA funcione de manera eficaz. En tercer lugar, este canal es el único entre los activados por un transmisor que ha sido caracterizado hasta el momento, ya que su apertura depende tanto del voltaje de membrana como de un transmisor químico.

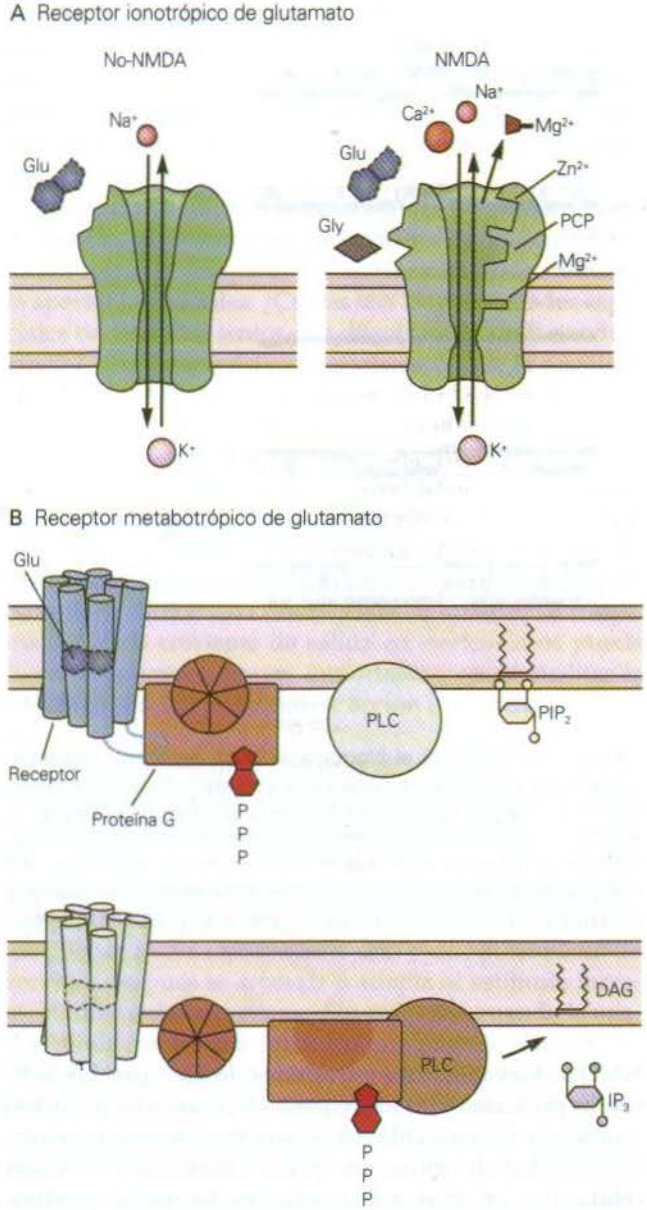


Figura 12-5. Tres clases de receptores de glutamato regulan las acciones sinápticas excitadoras en las neuronas de la médula espinal y del cerebro.

A. Dos tipos de receptores de glutamato ionotrópicos activan directamente los canales iónicos. Dos subtipos de receptores no-NMDA enlazan los agonistas del glutamato, cainato o AMPA, y regulan un canal permeable a Na^+ y K^+. El receptor NMDA (*N*-metil-D-aspartato) regula un canal permeable a Ca^{2+}, K^+ y Na^+, y tiene sitios de enlace para glicina, Zn^{2+}, fenciclidina (PCP, o «polvo de ángel»), MK801 (un fármaco experimental) y Mg^{2+}, que regulan el funcionamiento de este canal de diferentes maneras.

B. Los receptores metabotrópicos de glutamato activan de forma indirecta los canales iónicos mediante la activación de un segundo mensajero. El enlace del glutamato a varios tipos de receptores metabotrópicos de glutamato estimula la actividad de una enzima, la fosfolipasa C (PLC), lo que lleva a la formación de dos segundos mensajeros derivados de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2); inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG) (véase el Capítulo 13).

La dependencia del voltaje se debe a un mecanismo que es completamente diferente al empleado por los canales sensibles al voltaje que generan el potencial de acción. En estos últimos, los cambios del potencial de membrana dan lugar a cambios de la conformación del canal por un sensor intrínseco del voltaje. En los canales activados por NMDA, una partícula bloqueante extrínseca, el Mg^{2+} extracelular, se une a un sitio del poro del canal abierto y actúa como un tapón, bloqueando el flujo de corriente. Al potencial de membrana de reposo (−65 mV), Mg^{2+} se une fuertemente al canal. Pero cuando la membrana se despolariza (por ejemplo, por la acción de glutamato en los receptores no-NMDA), Mg^{2+} es expulsado del canal por repulsión electrostática, lo que permite la entrada de Na^+ y de Ca^{2+}. Por ello, sólo fluye una corriente máxima a través del canal de tipo NMDA cuando se dan dos condiciones: hay glutamato presente y la célula está despolarizada (Fig. 12-6). El receptor NMDA tiene también la interesante propiedad de que es inhibido por un fármaco alucinógeno, la fenciclidina (PCP, también conocido como polvo de ángel) y por MK801, que se unen a un sitio dentro del poro del canal abierto distinto al del enlace del Mg^{2+}. El bloqueo de los receptores NMDA produce síntomas que recuerdan las alucinaciones asociadas con la esquizofrenia, mientras que algunos fármacos antipsicóticos aumentan el flujo de corriente a través de los canales receptores NMDA. Esto ha llevado a la hipótesis de que la esquizofrenia podría implicar un defecto de la función del receptor NMDA.

La mayoría de las células tienen receptores de glutamato NMDA y no-NMDA. Sin embargo, como Mg^{2+} está presente en el canal receptor NMDA al potencial de membrana de reposo, este canal normalmente no contribuye de forma significativa al PPSE. Por ello, el PPSE generado a nivel de reposo depende en gran parte de la activación de los receptores no-NMDA. Según aumenta la despolarización de la neurona, Mg^{2+} es arrastrado fuera de la boca de los canales receptores NMDA, se abren más canales de tipo NMDA y fluye más corriente a través de ellos.

El canal de tipo NMDA tiene otra propiedad característica: se abre y se cierra relativamente despacio en respuesta al glutamato y de esa forma contribuye a la fase tardía del PPSE (Fig. 12-7). Esta fase tardía del PPSE es por lo general pequeña tras un solo potencial de acción presináptico, debido al bloqueo del canal por el Mg^{2+}. Sin embargo, cuando la neurona presináptica envía señales de forma repetida, de forma que los PPSE se suman hasta poder despolarizar la célula postsináptica con 20 mV, o más, el receptor NMDA hace que se produzca una corriente mucho mayor. Esa corriente es transportada en gran parte por el Ca^{2+}. Por lo tanto, la activación del receptor NMDA lleva a la activación de enzimas dependientes del calcio y a la de determinadas cinasas proteicas dependientes de un segundo mensajero en la célula postsináptica (véase el Capítulo 13). Estas reacciones bio-

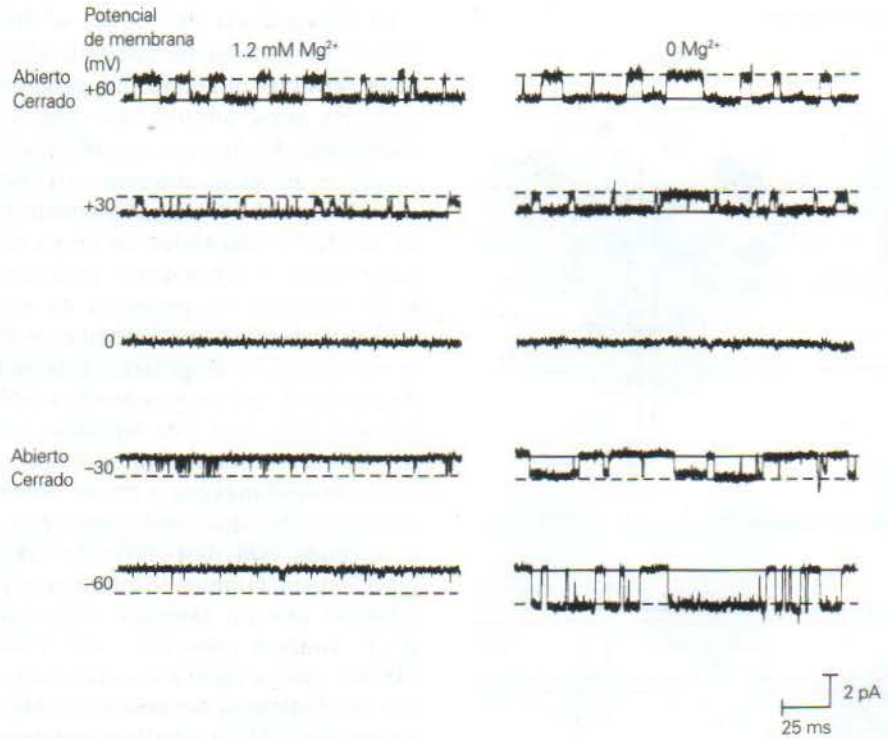


Figura 12-6. El flujo de corriente a través del canal receptor de glutamato de tipo NMDA depende del voltaje. Estos registros corresponden a canales individuales activados por NMDA (de células cultivadas del hipocampo de la rata). Cuando hay Mg^{2+} en concentraciones normales (1.2 mM) en la solución extracelular, el canal está en gran parte bloqueado al potencial de reposo (–60 mV) (registros de la izquierda). A potenciales negativos no se ven más que aperturas breves y temblorosas, debido al bloqueo de Mg^{2+}. Con una despolarización importante (a +30 mV o a +60 mV) el bloqueo de Mg^{2+} se libera revelando pulsaciones de corriente hacia fuera de mayor duración a través del canal. Cuando se elimina Mg^{2+} de la solución extracelular, la apertura y el cierre del canal no dependen del voltaje (registro de la derecha). El canal está abierto al potencial de reposo de –60 mV, y la corriente sináptica se invierte cerca de 0 mV, al igual que la corriente de membrana total (véase la Fig. 12-4D). (Cedido amablemente por J. Jen y C. F. Stevens.)

químicas son importantes para desencadenar vías de traspaso de señales que contribuyen a algunas modificaciones de larga duración en la sinapsis, consideradas como importantes para el aprendizaje y la memoria (Capítulo 63). Como los receptores NMDA precisan un nivel significativo de actividad presináptica antes de que puedan funcionar al máximo, la modificación sináptica a largo plazo mediada por el receptor NMDA a menudo recibe el nombre de *modificación sináptica dependiente de la actividad*.

De forma sorprendente, un desequilibrio en los transmisores excitadores como el glutamato puede, en ciertas circunstancias, contribuir a la aparición de una enfermedad. Cantidades excesivas de glutamato son sumamente tóxicas para las neuronas. La mayoría de las células del encéfalo tienen receptores que responden al L-glutamato. En el cultivo de tejidos, una exposición incluso breve a elevadas concentraciones de glutamato destruirá muchas neuronas, efecto conocido como *excitotoxicidad del glutamato*. En muchos tipos celulares, la excitotoxicidad del glutamato es probablemente el resultado de un flujo excesivo hacia dentro de Ca^{2+} a través de canales de tipo NMDA. Elevadas concentraciones de Ca^{2+} pueden activar las proteasas y las fosfolipasas dependientes del calcio y producir radicales libres que son tóxicos para la célula. La toxicidad del glutamato puede contribuir a la lesión celular tras un ictus, a la muerte celular que se produce tras episodios de crisis repetidas de forma muy seguida en personas con un estado epiléptico, y a enfermedades degenerativas, como la enfermedad de Huntington. Las sustancias que bloquean de forma selectiva los receptores NMDA pueden proteger frente a los efectos tóxicos del glutamato, y actualmente están siendo objeto de pruebas clínicas.

La acción sináptica inhibidora por lo general está mediada por canales de cloruro activados por GABA y glicina

Los potenciales postsinápticos inhibidores de las neuronas motoras medulares y de la mayoría de las neuronas centrales son generados por dos aminoácidos que actúan

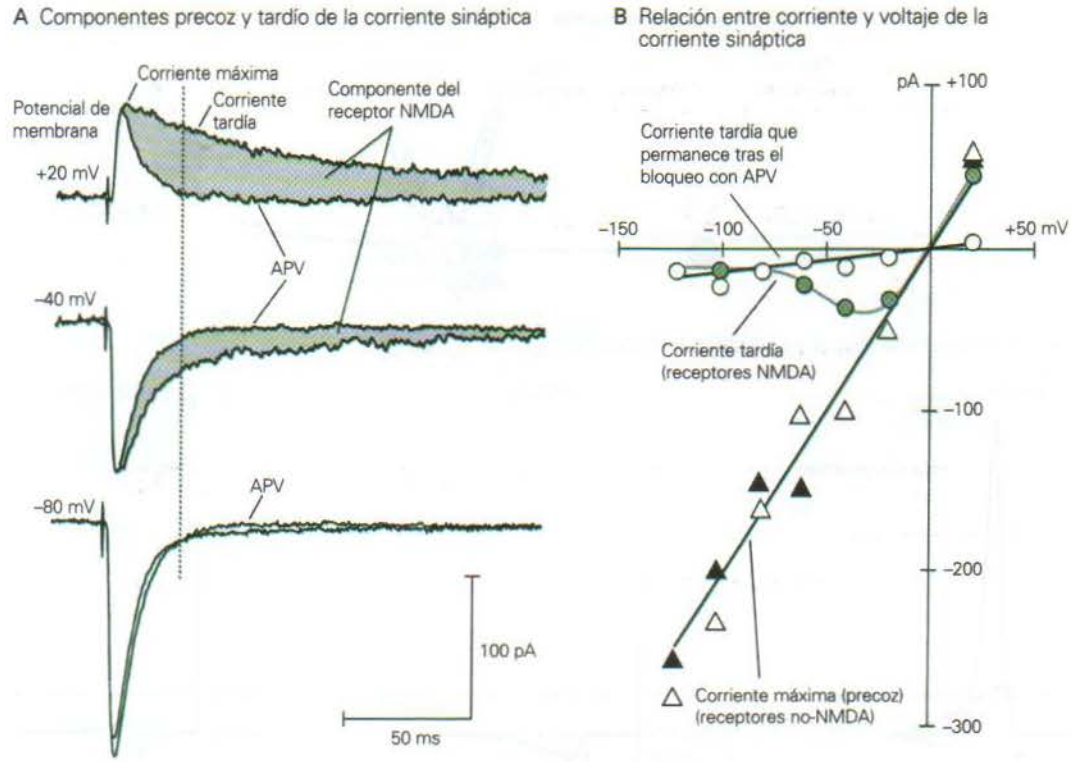


Figura 12-7. El canal receptor de glutamato tipo NMDA sólo aporta un pequeño componente tardío a la corriente postsináptica excitadora normal. Estos registros corresponden a una célula del hipocampo. Canales receptores similares se encuentran en las neuronas motoras y por todo el encéfalo. (Según Hestrin y cols., 1990.)

A. La contribución del canal receptor NMDA a la corriente postsináptica excitadora queda revelada con el fármaco APV, que se enlaza de forma selectiva al receptor NMDA y lo bloquea. Los registros muestran la corriente postsináptica excitadora antes y durante la aplicación de 50 μM de APV a tres potenciales de membrana diferentes. La diferencia entre los trazados **(región azul)** representa la corriente sensible a APV, que muestra la contribución del canal receptor NMDA. La corriente que permanece en presencia de APV es la contribución del canal receptor no-NMDA a la corriente sináptica. A −80 mV no hay corriente a través de los canales receptores NMDA, debido al pronunciado bloqueo de Mg^{2+}. A −40 mV es evidente una pequeña corriente tardía hacia dentro. A +20 mV, el componente tardío es más prominente y se ha invertido para convertirse en una corriente hacia fuera. La **línea de puntos** vertical indica un tiempo de 25 ms después del pico de la corriente sináptica y se utiliza para los cálculos de la corriente tardía en **B.**

B. Relación entre corriente postsináptica excitadora a través de canales receptores NMDA y no-NMDA y el potencial de membrana postsináptico. La corriente a través de los receptores no-NMDA fue medida en el momento de máxima corriente sináptica **(triángulos negros)**. La corriente a través de los receptores NMDA fue medida 25 ms después del pico de la corriente sináptica (línea de puntos en **A;** un tiempo en el cual el componente no-NMDA ha caído a cero) y se muestra en forma de **círculos azules.** Obsérvese que los canales receptores no-NMDA se comportan como simples resistencias; la corriente y el voltaje tienen una relación lineal entre sí. En contraste con ello, la corriente a través de los receptores NMDA no es lineal y aumenta según se despolariza la membrana de −80 a −40 mV, debido a la liberación progresiva del bloqueo de Mg^{2+}. El potencial de inversión de ambos tipos de canales receptores está a 0 mV. Los **símbolos en blanco** muestran los componentes de la corriente postsináptica excitadora mediada por receptores no-NMDA (triángulos) y receptores NMDA (círculos) en presencia de 50 μm de APV. Obsérvese cómo APV bloquea el componente tardío (NMDA), pero no el precoz (no-NMDA) del PPSE.

como neurotransmisores inhibidores, GABA y glicina. GABA es un importante transmisor inhibidor del cerebro y la médula espinal. Actúa sobre dos receptores, $GABA_A$ y $GABA_B$. El receptor $GABA_A$ es un receptor ionotrópico que activa un canal de Cl^-. El receptor $GABA_B$ es un receptor metabotrópico que activa una cascada de segundos mensajeros que a menudo activan un canal de K^+ (véase el Capítulo 13). La glicina, un transmisor inhibidor menos frecuente, también activa receptores ionotrópicos que activan canales de Cl^-. La glicina es liberada en la médula espinal por interneuronas que inhiben músculos antagonistas.

Eccles y sus colaboradores determinaron el mecanismo iónico del PPSI en las neuronas motoras medulares cambiando de forma sistemática el nivel del potencial de membrana de reposo en una neurona motora, al tiempo que estimulaban una interneurona presináptica inhibidora para que lanzara un potencial de acción (Fig. 12-8).

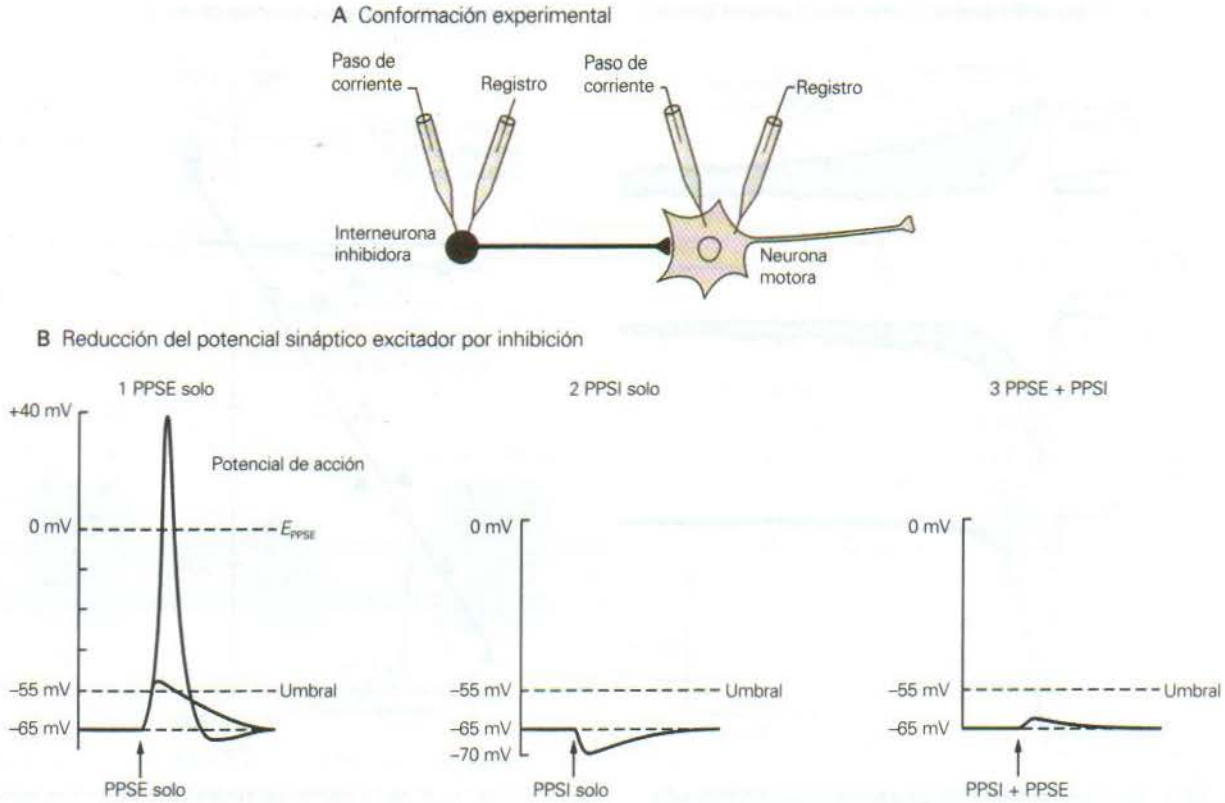
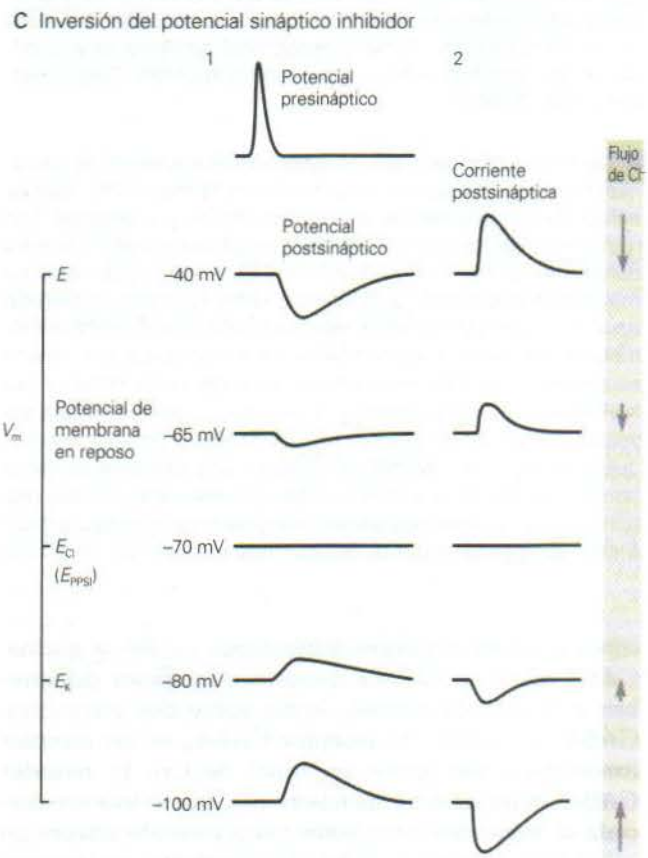


Figura 12-8. La apertura de los canales iónicos selectivos para Cl^- da lugar a acciones inhibidoras en las sinapsis químicas.

A. En este experimento hipotético se colocan dos electrodos en la interneurona presináptica y otros dos en la neurona motora postsináptica. El electrodo de paso de corriente en la célula presináptica es utilizado para producir un potencial de acción; en la célula postsináptica se utiliza para alterar el potencial de membrana de forma sistemática (mediante una pinza de corriente) antes de la entrada de la señal presináptica.

B. Las acciones inhibidoras contrarrestan las excitadoras. **1.** Un gran PPSE que se presenta solo mueve el potencial de membrana hacia E_{PPSE} y supera el umbral para la generación de un potencial de acción. **2.** Un PPSI que se presenta solo aleja el potencial de membrana del umbral hacia E_{Cl}, que es el potencial de Nernst para Cl^- (−70 mV). **3.** Cuando se presentan juntos los potenciales inhibidor y excitador, la eficacia del PPSE se reduce, lo que impide que alcance el umbral.

C. El PPSI y la corriente sináptica inhibidora se invierten al potencial de equilibrio para Cl^-. **1.** Al potencial de membrana en reposo (−65 mV), una pulsación presináptica produce un PPSI hiperpolarizante, que aumenta de amplitud cuando se despolariza artificialmente la membrana a −40 mV. Sin embargo, cuando el potencial de la membrana es hiperpolarizado a −70 mV, el PPSI queda anulado. El potencial de inversión para el PPSI se presenta a E_{Cl}, que es el potencial de Nernst para Cl^-. Si se sigue hiperpolarizando, el PPSI se invierte hasta un potencial postsináptico de despolarización (a −80 y −100 mV), debido a que el potencial de membrana es negativo a E_{Cl}. Sin embargo, incluso esta acción despolarizante carece de efecto inhibidor, debido a que la señal inhibidora tiende a mantener el potencial de membrana a −70 mV, o por debajo de ese valor, es decir a una distancia considerable del umbral (−55 mV). **2.** Potencial de inversión de la corriente postsináptica inhibidora medido bajo grapado de voltaje. A potenciales de membrana negativos con respecto al potencial de inversión fluye una corriente hacia dentro (negativa) (lo que corresponde a un flujo de salida de Cl^-) y a potenciales de membrana positivos respecto al potencial de inversión fluye una corriente hacia fuera (positiva) (lo que corresponde a un flujo de entrada de Cl^-).



Si se mantenía la membrana de la neurona motora al potencial de reposo (–65 mV), se generaba un pequeño potencial hiperpolarizante cuando se estimulaba la interneurona. Si se mantenía la membrana a –70 mV, no se registraba ningún cambio en el potencial cuando se estimulaba la interneurona. A potenciales más negativos que –70 mV, la estimulación de la interneurona inhibidora generaba una respuesta despolarizante en la neurona motora. El potencial de inversión de –70 mV corresponde al potencial de equilibrio de Cl^- en las neuronas motoras espinales (la concentración extracelular de Cl^- es mucho mayor que la intracelular). Experimentos posteriores con la técnica del pinzamiento de voltaje demostraron que la corriente iónica se invierte al potencial de equilibrio de Cl^-. Por lo tanto, el PPSI inhibidor se produce como resultado de un aumento de la conductancia para Cl^-.

Las corrientes a través de canales individuales activados por GABA y glicina pueden ser registradas

Las corrientes unitarias a través de canales individuales receptores de GABA y de glicina han sido medidas mediante la técnica del registro de zona. Ambos transmisores activan los canales de Cl^- que muestran aperturas graduales del tipo de todo o nada, de forma similar a la corriente activada por ACh y glutamato. La conductancia de un canal activado por glicina (46 pS) es mayor que la de un canal activado por GABA (30 pS), de forma que los pasos de corriente unitarios activados por glicina son algo mayores que los activados por GABA (Fig. 12-9). Esta diferencia de la conductancia de un solo canal es debida al mayor diámetro del poro en el canal activado por glicina en comparación con el del canal activado por GABA.

La acción inhibidora tras la apertura de estos canales de Cl^- puede ser demostrada comparando el potencial de inversión de corrientes inhibidoras de un solo canal inducidas por activación de receptores de $GABA_A$ con el de corrientes excitadoras de un solo canal inducidas por glutamato. La corriente excitadora se invierte a 0 mV. Por ello, la apertura de canales activados por glutamato generará una corriente hacia dentro al potencial de reposo normal, llevando la membrana más allá del umbral. En contraste con ello, la corriente inhibidora se anula y comienza a invertirse a valores más negativos que –60 mV. Por ello, la apertura de canales activados por GABA normalmente generará una corriente hacia fuera (hiperpolarizante) a los potenciales de reposo típicos, con lo que evitará que la membrana alcance el umbral (Fig. 12-9).

¿De qué forma inhibe la célula postsináptica la apertura de los canales de cloruro?

En una neurona típica, el potencial de reposo (–65 mV) es ligeramente más positivo que E_{Cl} (–70 mV). Por ello, al potencial de reposo la fuerza de arrastre electroquímica sobre Cl^- (dada por $V_m - E_{Cl}$) será positiva. Como resultado, la apertura de canales de Cl^- lleva a una corriente positiva (hacia fuera). En el caso del PPSI, el trasportador de carga es en realidad el ion Cl^- cargado de forma negativa. Por ello, la corriente positiva corresponde a un flujo hacia dentro de Cl^- según su gradiente electroquímico. Esto ocasiona un aumento neto de la carga negativa total en la cara interna de la capacitancia de la membrana, de forma que ésta se hiperpolariza.

Algunas neuronas centrales tienen un potencial de reposo que es igual a E_{Cl}. En estas células, las acciones sinápticas que aumentan la conductancia de Cl^- no cambian el potencial de membrana postsináptica en absoluto, es decir, que la célula no se hiperpolariza. ¿Cómo evita entonces la apertura de canales de Cl^- el envío de señales por parte de la célula?

Una forma de observar los efectos de un potencial sináptico inhibidor consiste en pensar cómo afecta a la magnitud de un PPSE simultáneo. La capacidad de una señal excitadora para arrastrar la membrana hacia su umbral depende de la conductancia de los canales sinápticos excitadores y de las baterías que llevan el flujo de corriente a través de esos canales (fuerza de arrastre químico), así como de la conductancia de todos los demás canales iónicos en la membrana postsináptica y de las baterías para esos canales, incluidos los canales de reposo y cualquier canal sináptico inhibidor que esté abierto. Como la batería de canales sinápticos inhibidores (E_{Cl}) se encuentra a un potencial de reposo o ligeramente negativo, podemos combinar los canales de reposo y los sinápticos inhibidores en una única vía. Como hemos visto en el Capítulo 11 (Apéndice), la despolarización producida por un potencial inhibidor depende de una media ponderada de las baterías para la conductancia sináptica excitadora y los canales de reposo. Como el factor de ponderación depende de las magnitudes relativas de las conductancias sinápticas y de reposo, la apertura de canales sinápticos inhibidores ayudará a mantener la membrana cerca de su potencial de reposo negativo durante el PPSE mediante el aumento de la conductancia de reposo total de la membrana.

Otra manera de comprobar el efecto que tiene la apertura de los canales de Cl^- sobre la magnitud de un PPSE se basa en la ley de Ohm. Según esto, la amplitud de la despolarización durante un PPSE, ΔV_{PPSE}, viene dada por

$$\Delta V_{PPSE} = I_{PPSE}/g_l,$$

donde I_{PPSE} es la corriente sináptica excitadora y g_l la magnitud de los canales de conductancia de reposo, incluida cualquier contribución procedente de los canales sinápticos inhibidores. Como la apertura de los canales sinápticos inhibidores aumentará la conductancia de reposo, el tamaño de la despolarización durante el PPSE disminuirá. Esta consecuencia de la inhibición sináptica recibe el nombre de efecto de *cortocircuito* o de *desviación* de la conductancia PPSI aumentada (véase la Fig. 12-16).

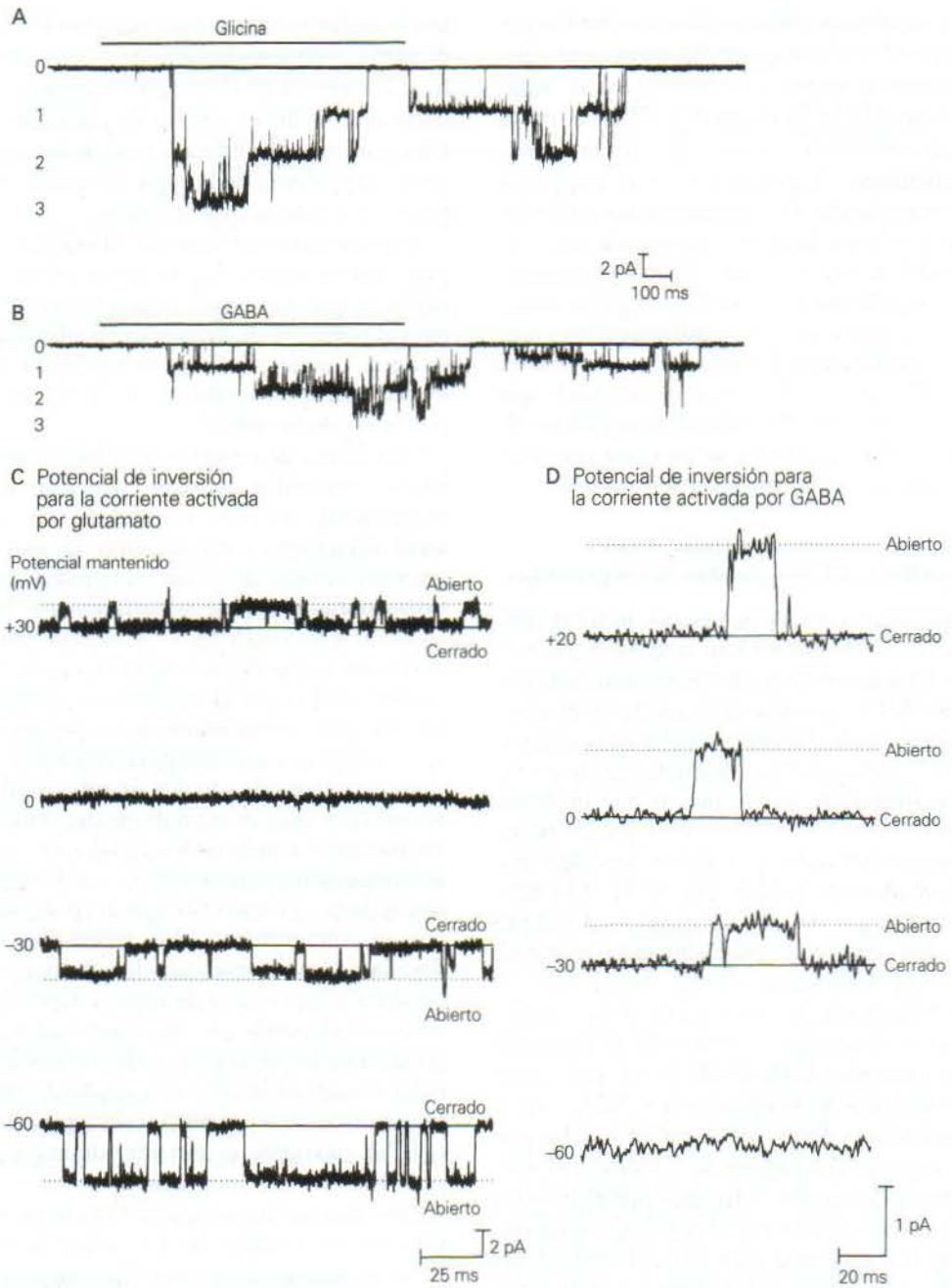


Figura 12-9. Comparación de las corrientes de un solo canal activadas mediante un transmisor excitador, el glutamato, y las activadas por GABA y glicina, dos transmisores inhibidores. En los registros aquí mostrados la flexión hacia abajo indica pulsaciones de corriente hacia dentro (negativas); y hacia arriba, de corriente hacia fuera (positivas).

A. Corrientes que pasan a través de tres canales activados por glicina en una zona de una neurona medular de ratón.

B. Corrientes de un solo canal activadas por GABA en el mismo parche. En **A** y **B**, la membrana estuvo mantenida a un voltaje negativo respecto al de inversión, de forma que las aperturas del canal generaban una corriente hacia dentro debido al flujo hacia fuera de Cl^-.

C. Corriente excitadora a través de un solo canal activado por glutamato de tipo NMDA en una neurona del hipocampo de la rata. Según se desplaza el potencial de membrana en dirección despolarizante (de −60 a −30 mV), las pulsaciones de corriente se vuelven más pequeñas. A 0 mV (potencial de inversión para el PPSE), las pulsaciones de corriente se anulan, y a +30 mV se invierten y se dirigen hacia fuera. El potencial de inversión a 0 mV es la media ponderada de los potenciales de equilibrio para Na^+, Ca^{2+} y K^+, los tres iones responsables de la generación de esta corriente. (Cortesía de J. Jen y C. F. Stevens.)

D. Corriente inhibidora a través de un solo canal activado por GABA en una neurona del hipocampo de rata. La corriente se anula a unos −60 mV (potencial de inversión para PPSI). A niveles más despolarizados, las pulsaciones de corriente se dirigen hacia fuera (lo que corresponde al flujo hacia dentro de Cl^-). Este potencial de inversión se encuentra cerca del potencial de equilibrio para Cl^-, que es el único ion que contribuye a esta corriente. (Cortesía de B. Sakmann.)

En algunas células, como en las que tienen receptores de $GABA_B$, la inhibición se asocia con la apertura de canales de K^+. Como el potencial de equilibrio de K^+ de las neuronas (E_K = –80 mV) es siempre negativo con respecto al potencial de reposo, la apertura de canales de K^+ inhibirá la célula postsináptica aún más profundamente que la apertura de canales de Cl^- (aceptando una conductancia postsináptica de un tamaño similar).

Paradójicamente, bajo algunas condiciones, la apertura de canales de Cl^- activados por GABA en las células del cerebro puede causar excitación. Tras intensos períodos de estimulación, el flujo de Cl^- hacia el interior de la célula puede ser tan grande que aumente la concentración intracelular de Cl^-, pudiendo llegar al doble. Como resultado, el potencial de equilibrio de Cl^- se volverá más positivo que el potencial de reposo. En esas condiciones, la apertura de canales de Cl^- despolariza la neurona. Tales respuestas despolarizantes de Cl^- son particularmente prominentes en los animales recién nacidos; pero también pueden presentarse en los adultos y contribuir a descargas epilépticas en las que se registran respuestas despolarizantes, sincronizadas y de gran tamaño, activadas por GABA. Las respuestas despolarizantes activadas por GABA pueden jugar también un papel en la generación de una actividad oscilatoria en el cerebro, donde las neuronas tienden a enviar señales de forma repetitiva a una frecuencia de unos 40 potenciales de acción por segundo. Este ritmo puede ser importante para permitir descargas sincrónicas en neuronas de áreas cerebrales muy separadas entre sí, lo que permite al cerebro enlazar señales neuronales individuales en una percepción general coherente.

Los receptores sinápticos de glutamato, GABA y glicina son proteínas transmembrana

Muchos de los genes que codifican los receptores ionotrópicos de glutamato, $GABA_A$ y glicina han sido clonados. De forma sorprendente, los receptores de GABA y de glicina están estructuralmente relacionados con los receptores nicotínicos de acetilcolina, incluso aunque los canales sean sensibles a diferentes iones. Por ello, se piensa que estos receptores son miembros de una gran familia genética. En contraste, los receptores de glutamato parecen haber evolucionado a partir de una clase de proteínas diferente, y por tanto una segunda familia de canales activados por un ligando.

Receptores de GABA y glicina

Al igual que los canales receptores activados por ACh, los activados por $GABA_A$ y glicina están compuestos cada uno de ellos por cinco subunidades, codificadas por una familia de genes relacionados entre sí (Fig. 12-10B). Los canales receptores de GABA están probablemente compuestos por dos subunidades α, dos β y una γ. Las diferentes subunidades parecen estar más íntimamente relacionadas entre sí que las de los canales receptores de ACh, ya que GABA puede enlazar cualquiera de las subunidades del receptor. Los canales receptores de glicina están compuestos de tres subunidades α y dos β. La glicina se une principalmente a la subunidad α.

Cada subunidad de los canales receptores de GABA y glicina contiene un gran dominio extracelular en su terminal amino, en el que se encuentra el sitio de unión del ligando. Se precisan dos moléculas de GABA y hasta tres de glicina para activar sus respectivos canales.

El dominio extracelular de enlace de ligando de las subunidades va seguido de cuatro dominios hidrófobos transmembrana (etiquetados como M1, M2, M3 y M4). Como en los canales receptores de ACh, se cree que el segundo dominio transmembrana (M2) forma el tapizado del poro del canal. Sin embargo, los aminoácidos que flanquean el dominio M2 son llamativamente diferentes de los del canal receptor de ACh. Como ya se ha expuesto en el capítulo anterior, el poro del canal activado por ACh contiene anillos de restos ácidos cargados negativamente que ayudan al canal a seleccionar cationes en vez de aniones. Los canales receptores de GABA y glicina contienen restos básicos neutros o cargados de forma positiva, lo que contribuye, según se piensa, a la selectividad de estos canales para los aniones.

Los canales activados por GABA y glicina desempeñan papeles importantes en la enfermedad y en el efecto de los fármacos. El canal activado por GABA es la diana de tres clases de fármacos que son a la vez clínicamente importantes y socialmente objeto de abuso: las benzodiazepinas, los barbitúricos y el alcohol. Las primeras son sustancias que calman la ansiedad y relajan la musculatura, y entre ellas están el diazepam (Valium), el lorazepam (Ativan) y el clonazepam (Klonopin). Los barbitúricos forman un grupo de hipnóticos entre los que se encuentran el fenobarbital y el secobarbital. Las cuatro clases de compuestos —GABA, benzodiazepina, barbitúricos y alcohol— actúan en lugares diferentes para aumentar la apertura del canal y con ello realzar la transmisión sináptica inhibidora. La presencia de cualquiera de los cuatro influye en el enlace de los otros. Por ejemplo, una benzodiacepina (o un barbitúrico) se enlazará con mayor fuerza al receptor si también está unido GABA. Aunque los cuatro sitios pueden influirse mutuamente, son distintos entre sí.

Las mutaciones en sentido equivocado de la subunidad α del receptor de glicina forman la base de un trastorno neurológico hereditario denominado *enfermedad del sobresalto (hiperecplexia)*, caracterizada por un tono muscular anormalmente alto y unas respuestas exageradas a los ruidos. Estas mutaciones disminuyen la función del receptor de glicina y de esta forma reducen los niveles normales de transmisión inhibidora en la médula espinal.

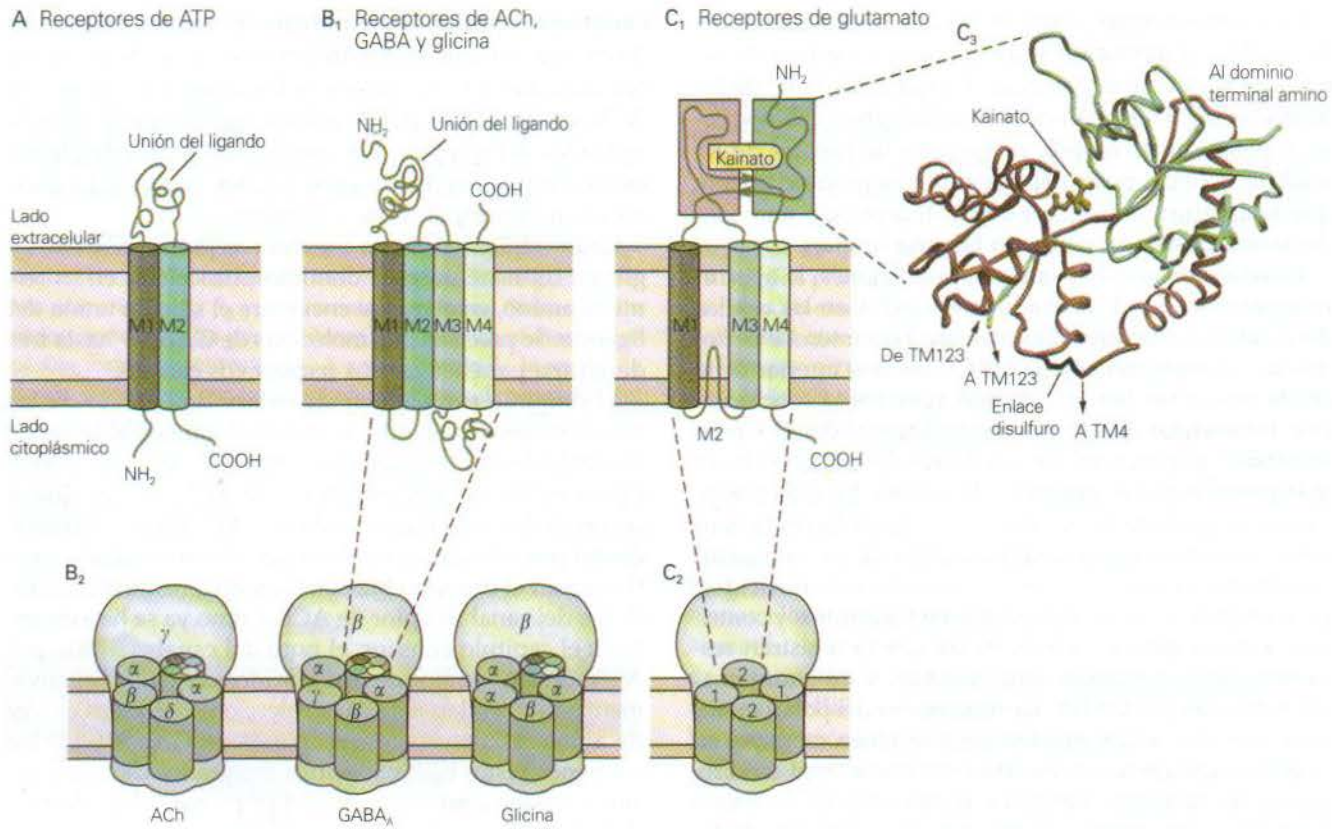


Figura 12-10. Tres familias de canales activados por ligandos.

A. Los canales activados por ATP poseen dos dominios (M1 y M2) que abarcan toda la membrana y un gran lazo extracelular. Se desconoce su estoiquiometría de subunidad.

B_1. Los canales receptores nicotínicos de ACh, $GABA_A$ y glicina son todos ellos pentámeros compuestos por varios tipos de subunidades relacionadas entre sí **(B_2)**. Como se muestra aquí **(B_1)**, cada subunidad tiene cuatro dominios que abarcan toda la membrana (M1-M4). El dominio M2 tapiza el poro del canal.

C. Se cree que los canales receptores de glutamato son tetrámeros compuestos por dos tipos diferentes de subunidades íntimamente relacionadas entre sí (señaladas aquí como 1 y 2) **(C_2)**. Las subunidades tienen tres dominios (M1, M3 y M4) que abarcan toda la membrana y una región (M2) que forma un lazo que penetra en la membrana. El lazo de M2 tapiza el poro del canal. El sitio de enlace del glutamato está formado por restos en el terminal amino extracelular que precede al dominio M1 y en el lazo extracelular que conecta los dominios M3 y M4. La estructura tridimensional del dominio del enlace extracelular del glutamato en una subunidad del tipo AMPA del receptor de glutamato ($GluR_2$) ha sido resuelta mediante cristalografía de rayos X. El sitio de unión es una estructura bilobulada en «concha de almeja» **(C3)**, formada por la parte terminal NH_2 extracelular de una subunidad (dominio 1, **en verde**) y el lazo extracelular que conecta los segmentos M3 y M4 (dominio 2, en **púrpura**). Aquí la subunidad ha enlazado una molécula de cainato (que es un agonista débil en los receptores AMPA). (Según Armstrong y cols., 1998).

Receptores de glutamato

La secuencia aminoácida de la familia de los receptores de glutamato tiene escasa semejanza con la de los receptores de ACh, GABA y glicina. Los receptores ionotrópicos de glutamato pertenecen a una familia genética distinta de los canales activados por ligando. Dos ramas de la familia genética de receptores de glutamato, íntimamente relacionadas entre sí, son las de los receptores AMPA y cainato. Una rama de esta familia con una relación más distante codifica los receptores de tipo NMDA.

Los canales activados por glutamato son todos ellos proteínas multiméricas, que según se piensa ahora están compuestas por cuatro subunidades. Indicios muy serios sugieren que estos canales tienen una topología transmembrana muy diferente de la de otros canales ionotrópicos. Se piensa que cada subunidad del canal no contiene más que tres hélices α transmembrana (Fig. 12-10C). El poro del canal puede estar formado por un lazo que conecta el primero y el segundo segmento transmembrana, como la región P que tapiza el poro en los canales de K^+ sensibles al voltaje (véase la Fig. 9-14). Esta fascinante posibilidad sugiere una relación potencial entre las estructuras de los canales activados por ligando y los sensibles al voltaje.

Basándose en la homología de los receptores de glutamato a algunas proteínas bacterianas que enlazan aminoácidos, y en estudios de mutagénesis, se pensó que el

sitio de unión del glutamato estaba estructurado en forma de dos lóbulos: uno de ellos formado por el gran terminal amino extracelular de una subunidad y el otro por el lazo extracelular que conecta los segmentos M3 y M4 que abarcan toda la membrana. Esta estructura ha sido confirmada recientemente mediante el análisis con rayos X de cristales formados en regiones extracelulares de la subunidad de GluR2 del receptor AMPA (Fig. 12-10C).

Los receptores AMPA y NMDA tienen propiedades diferentes con respecto a sus poros, que han sido atribuidas a un solo resto aminoácido en la región M2, que es la formadora del poro (Fig. 12-11). Todas las subunidades del receptor NMDA contienen el resto, neutro pero polar, de asparagina en una determinada posición en la región M2. En la mayoría de las subunidades del receptor AMPA, este resto es el aminoácido glutamina, polar y no cargado, pero en la subunidad GluR2 es una arginina. Peter Seeburg y sus colaboradores han hecho el notable descubrimiento de que el ADN del gen de GluR2 codifica un resto de glutamina en esta posición de la región M2, pero el codón para la glutamina está reemplazado por uno para arginina mediante modificación del ARNm.

Esta modificación tiene un efecto importante sobre las propiedades de los receptores AMPA. Los canales receptores AMPA, formados por subunidades que contienen, todos ellos, glutamina, tienen propiedades de permeabilidad similares a las de los receptores NMDA en el sentido de que conducen fácilmente Ca^{2+}. En contraste con ello, si tan sólo una subunidad del receptor contiene arginina, la permeabilidad para el Ca^{2+} queda abolida (Fig. 12-11). Es probable que una arginina cargada positivamente sea suficiente para excluir el catión divalente Ca^{2+}, quizá por repulsión electrostática. Algunas células realmente expresan receptores AMPA que carecen de la subunidad GluR2 y por ello generan un flujo significativo de Ca^{2+} hacia dentro.

Los canales receptores de glutamato, como la mayoría de los activados por un transmisor, están normalmente amontonados en los sitios postsinápticos de la membrana, frente a los terminales presinápticos glutamatérgicos. Algunos sitios postsinápticos parecen contener receptores de glutamato de ambos tipos, NMDA y AMPA, mientras que en otros sitios de la misma célula puede no haber más que el tipo NMDA. En estadios precoces del desarrollo, las sinapsis que no contienen más que receptores del tipo NMDA son particularmente frecuentes. ¿Cómo son agrupados y dirigidos los receptores sinápticos a los sitios apropiados? ¿Cómo puede determinar una célula si tiene que agrupar los receptores de los tipos NMDA o AMPA en un sitio particular de la misma? Una proteína postsináptica importante para el agrupamiento de los receptores de glutamato es la PSD-95 (proteína de densidad postsináptica de 95 kD MW). La PSD-95 es una proteína citoplásmica que contiene tres dominios repetidos, importantes para la interacción entre proteínas. Estos dominios, denominados PDZ (por las tres proteínas en las que se reconocieron por vez primera: PSD-95, la proteína supresora de tumores DLG de la *Drosophila* y una proteína denominada ZO-1) unen un número determinado de proteínas celulares. En PSD-95, los dominios PDZ enlazan el receptor de tipo NMDA y el tipo Shaker del canal de K^+ sensible al voltaje, localizando y concentrando de esta manera esas proteínas conjuntamente en sitios postsinápticos. Los receptores AMPA interactúan con una proteína de dominio PDZ diferente, denominada GRIP, y los receptores de glutamato metabotrópicos interactúan con otra proteína de dominio PDZ, denominada HOMER. Además de interactuar con receptores

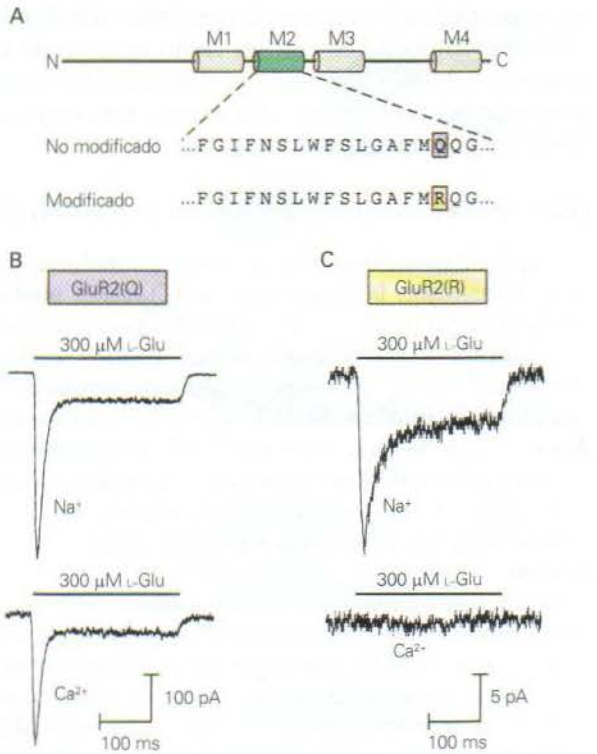


Figura 12-11. Determinantes de la permeabilidad de Ca^{2+} en los receptores de glutamato de tipo AMPA.

A. Comparación de las secuencias de aminoácidos en la región M2 codificadas para transcriptos no modificados y modificados del tipo GluR2 del receptor AMPA. Los transcritos no modificados codifican el resto polar de glutamina (Q, si se utiliza la notación de aminoácidos de una sola letra) mientras que los transcriptos modificados codifican restos positivamente cargado de arginina (R).

B, C. Los canales expresados por subunidades no modificadas **(B)** son permeables a Ca^{2+}. Los expresados por subunidades modificadas **(C)** no conducen Ca^{2+}. En el adulto, el receptor GluR2 existe tan sólo en la forma modificada. Los **trazados de la parte superior** son corrientes provocadas por el glutamato, con Na^+ extracelular como catión predominante. Los **trazados de la parte inferior** son corrientes provocadas por glutamato, con Ca^{2+} extracelular como catión predominante. (Según Sackman, 1992.)

que regulan canales iónicos, las proteínas con dominios PDZ también lo hacen con un cierto número de otras proteínas celulares, actuando en forma de un armazón alrededor del cual puede estructurarse un complejo de proteínas postsinápticas.

Otros canales receptores del sistema nervioso central

Determinadas acciones rápidamente excitadoras de un neurotransmisor, la serotonina (5-HT), están mediadas por la clase 5-HT_3 de canales activados por ligandos. Estos receptores ionotrópicos tienen cuatro segmentos transmembrana y son estructuralmente similares a los receptores nicotínicos de ACh. Como los canales activados por ACh, los activados por 5-HT_3 son permeables a cationes monovalentes y exponen un potencial de inversión cercano a 0 mV. Se piensa que participan en la transmisión sináptica excitadora rápida en algunas áreas del cerebro.

Una tercera familia de canales iónicos activados por un transmisor es la definida por los receptores de adenosina trifosfato (ATP), que sirve como transmisor en determinadas sinapsis. Estos receptores, denominados purinérgicos, se presentan en las células del músculo liso inervado por neuronas simpáticas de los ganglios autonómicos, así como en algunas neuronas centrales y periféricas. En esas sinapsis, ATP activa un canal iónico que es permeable tanto a los cationes monovalentes como a Ca^{2+}, con un potencial de inversión cercano a 0 mV. Se han clonado algunos genes que codifican esta familia de receptores de ATP (los receptores P_{2x}). La secuencia aminoácida de estos receptores de ATP es diferente a la de las otras dos familias de canales activados por ligandos. Aunque aún no se conoce por completo su topología transmembrana, estos canales parecen no contener más que dos dominios transmembrana conectados por un gran lazo extracelular (véase la Fig. 12-10A).

Las señales excitadoras e inhibidoras son integradas por la célula en una respuesta única

Cada neurona del sistema nervioso central, ya sea de la médula espinal o del encéfalo, está constantemente bombardeada por señales sinápticas procedentes de otras neuronas. Por ejemplo, una sola neurona motora puede ser inervada por hasta 10 000 terminaciones presinápticas diferentes. Algunas son excitadoras, otras inhibidoras; algunas fuertes, otras débiles. Algunas señales penetran en la célula motora en los extremos de sus dendritas apicales, otras en las dendritas proximales, otras en el tallo dendrítico, y otras en las espinas dendríticas. Las diferentes señales pueden reforzarse o anularse entre sí.

Los potenciales sinápticos producidos por una sola neurona presináptica son normalmente pequeños e incapaces de excitar una célula postsináptica lo suficiente como para alcanzar el umbral de un potencial de acción. Los PPSE producidos en una neurona motora por la mayoría de las neuronas aferentes sensitivas a la extensión no tienen más que 0.2-0.4 mV de amplitud. Si los PPSE generados en una sola neurona motora tuvieran que sumarse de forma lineal (que no es el caso), sería necesario que 25 neuronas aferentes enviaran sus señales a la vez para poder despolarizar la zona de disparo con los 10 mV necesarios para alcanzar el umbral. Al mismo tiempo que la célula postsináptica está recibiendo señales excitadoras también puede estar recibiendo señales inhibidoras que tratan de prevenir el envío de potenciales de acción. El efecto neto de las señales que penetran en cualquier sinapsis individual excitadora o inhibidora dependerá por lo tanto de varios factores: localización, tamaño y forma de la sinapsis, y proximidad y fuerza relativa de otras sinapsis sinérgicas o antagónicas.

Estas señales de entrada competidoras son integradas en la neurona postsináptica por un proceso denominado integración neuronal. La integración neuronal refleja a nivel celular la tarea que confronta al sistema nervioso como un todo: la toma de decisiones. Cualquier célula en un momento determinado tiene dos opciones: enviar o no enviar un potencial de acción. Charles Sherrington describió la capacidad del encéfalo para elegir entre alternativas opuestas como *acción integradora del sistema nervioso*. Este autor consideraba que la toma de decisiones era la operación más fundamental del cerebro.

En las neuronas motoras y en la mayoría de las interneuronas, la decisión de iniciar un potencial de acción se toma en el segmento inicial del axón, el cono axónico (véase el Capítulo 2). Esa región de la membrana celular tiene un umbral más bajo para potenciales de acción que el cuerpo celular o las dendritas, debido a que la densidad de canales de Na^+ dependientes del voltaje es mayor. Para cada incremento de despolarización de la membrana se abren más canales de Na^+, y de esta forma fluye más corriente hacia dentro en el cono axónico que en cualquier otra parte de la célula. El incremento de despolarización necesario para alcanzar el umbral en el cono axónico (−55 mV) es de tan sólo 10 mV (desde el nivel de reposo de −65 mV). En contraste con ello, la membrana del cuerpo celular tiene que ser despolarizada por 30 mV antes de que se alcance su umbral (−35 mV). Por lo tanto, la excitación sináptica descargará primero la región de la membrana en el cono axónico. El potencial de acción generado en éste llevará entonces la membrana del cuerpo celular al umbral, al tiempo que se propaga a lo largo del axón. Por lo tanto, el potencial de membrana del cono axónico sirve como lector para la acción integradora de una neurona (Fig. 12-12).

Como la integración neuronal implica la adición de los potenciales sinápticos que difunden pasivamente a la zona de disparo, se ve afectada de forma decisiva por las dos propiedades pasivas de la membrana neuronal (Capítulo 8). En primer lugar, la *constante temporal* ayuda a

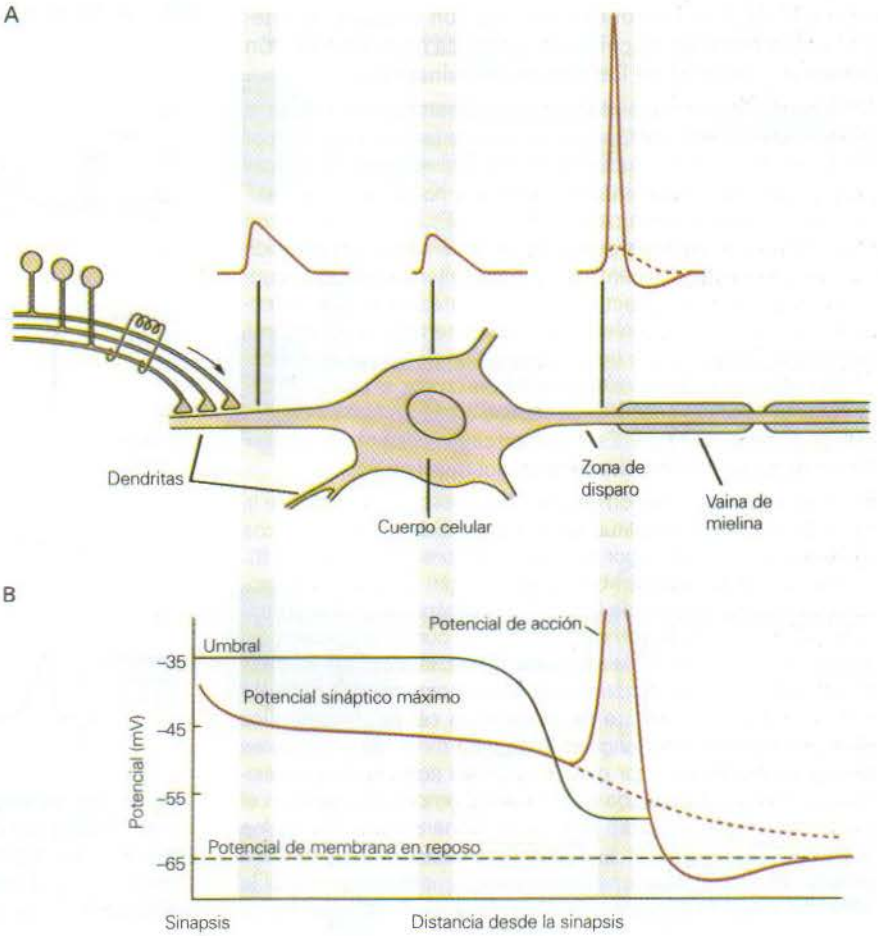


Figura 12-12. Un potencial sináptico en una dendrita puede generar un potencial de acción en el cono axónico. (Adaptado de Eckert y cols., 1988.)

A. Un potencial sináptico excitador originado en las dendritas disminuye con la distancia según se propaga pasivamente por la célula. Sin embargo, es posible iniciar un potencial de la zona de disparo (el cono axónico), debido a que la densidad de los canales de Na^+ es alta en esta región, por lo que el umbral es bajo.

B. Comparación del umbral para el inicio del potencial de acción en diferentes sitios de la neurona (en correspondencia con el dibujo **A**). Se genera un potencial de acción cuando la amplitud del potencial sináptico excede el umbral. La **línea de puntos** muestra la disminución espacial del potencial sináptico si no se hubiera generado ningún potencial de acción en el cono axónico.

determinar el desarrollo temporal del potencial sináptico y con ello afecta a la *adición temporal*, el proceso por el cual potenciales sinápticos consecutivos en el mismo sitio se suman en la célula postsináptica. Las neuronas con una constante temporal grande tienen una mayor capacidad para la adición temporal que las neuronas con una constante temporal más pequeña (Fig. 12-13A). Como resultado de ello, cuanto mayor sea la constante temporal mayor será la probabilidad de que dos señales de entrada consecutivas procedentes de una neurona presináptica excitadora se sumen para llevar la membrana celular al umbral que permite la formación de un potencial de acción.

En segundo lugar, la *constante de longitud* de la célula determina el grado al cual la corriente despolarizante disminuye según se propaga pasivamente. En las células con una constante de longitud más grande, las señales se propagan a la zona de disparo con un mínimo de pérdida; en las que tienen una constante pequeña, las señales se debilitan rápidamente con la distancia. Como la despolarización producida en una sinapsis casi nunca es suficiente para desencadenar un potencial de acción en la zona de disparo, las señales procedentes de muchas neuronas presinápticas que actúan en diferentes sitios de la neurona postsináptica tienen que sumarse. Este proceso recibe el nombre de *adición espacial*. Es más probable que las neuronas con una gran constante de longitud alcancen el umbral a partir de dos señales de entrada distintas procedentes de sitios diferentes que las neuronas con una constante de espacio corta (Fig. 12-13B).

Al principio se pensaba que la propagación de las señales por las dendritas era puramente pasiva. Sin embargo, hoy día sabemos que las dendritas de la mayoría de las neuronas contienen canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} dependientes del voltaje, además de los canales activados por ligandos. Una función de los canales de Na^+ y Ca^{2+} dependientes del voltaje es la de amplificar el PPSE pequeño. En algunas neuronas hay una concentración suficiente de canales dependientes del voltaje en las dendritas para servir como zona local de disparo. Esto puede amplificar aún más una señal excitadora débil que llega a partes remotas de la dendrita. Cuando una célula tiene varias zonas de disparo en las dendritas, cada una de ellas suma la excitación y la inhibición locales producidas por las señales de entrada sinápticas cercanas, y, si la señal neta está por encima del umbral, pueden generar un potencial de acción, por lo general por canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. Sin embargo, el número de ca-

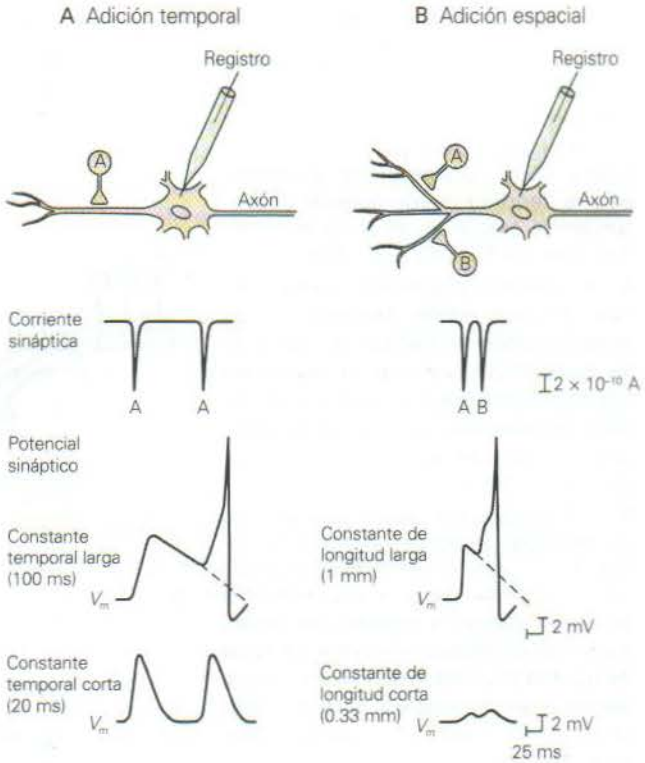


Figura 12-13. Las neuronas centrales son capaces de integrar varias entradas de corriente sináptica mediante adición temporal y espacial de los potenciales sinápticos.

A. La constante temporal de una célula postsináptica (véase la Fig. 8-3) afecta a la amplitud de la despolarización causada por PPSE consecutivos producidos por una sola neurona presináptica (A). Aquí la corriente sináptica generada por la neurona presináptica es casi la misma para ambos PPSE. En una célula con una constante temporal *larga*, el primer PPSE no ha desaparecido por completo en el momento en que se desencadena el segundo PPSE. Por ello, los efectos despolarizantes de ambos potenciales son aditivos y llevan el potencial de membrana por encima del umbral, de forma que desencadenan un potencial de acción. En una célula con una constante temporal *corta*, el primer PPSE ha caído al valor del potencial de reposo antes de que se desencadene el segundo PPSE. Éste solo no causa bastante despolarización para que se desencadene un potencial de acción.

B. La constante de longitud de una célula postsináptica (véase la Fig. 8-5) afecta a la amplitud de dos potenciales postsinápticos excitadores producidos por dos neuronas presinápticas (A y B). Por motivos didácticos, ambas sinapsis están a la misma distancia de la zona de disparo de la célula postsináptica en el segmento inicial del axón, y la corriente producida por cada contacto sináptico es idéntica. Si la distancia entre el sitio de entrada sináptica y la zona de disparo en la célula postsináptica equivale a la de una sola constante de longitud (la célula postsináptica tiene una constante de longitud *larga*, de 1 mm), los potenciales sinápticos producidos por cada una de las dos neuronas presinápticas habrán disminuido al 37 % de su amplitud original en el momento en que alcanzan la zona de disparo. La suma de los dos potenciales da lugar a una despolarización suficiente para exceder el umbral y desencadenar un potencial de acción. Si la distancia entre la sinapsis y la zona de disparo es igual a tres constantes de longitud (la célula postsináptica tiene una constante de longitud *corta*, de 0.33 mm), cada potencial sináptico será apenas detectable cuando llegue a la zona de disparo, e incluso la suma de dos potenciales no será suficiente para desencadenar un potencial de acción.

nales de Na^+ o de Ca^{2+} dependientes del voltaje en las dendritas no suele ser suficiente para soportar la propagación regenerativa de estos potenciales de acción al cuerpo celular. Más bien, los potenciales de acción generados en las dendritas se propagan electrotónicamente al cuerpo celular y el cono axónico, donde son integrados con todas las demás señales que entran en la célula.

Los canales dendríticos sensibles al voltaje también permiten generar potenciales de acción en el cono axónico para propagarse de manera retrógrada al árbol dendrítico. Estos potenciales de acción de propagación retrógrada están generados en gran medida por canales de Na^+ sensibles al voltaje. Aunque no está clara la función exacta de estos potenciales, pueden constituir un mecanismo temporalmente preciso para regular el flujo de corriente a través del receptor de NMDA mediante la atenuación del bloqueo de Mg^{2+} dependiente de la despolarización. En efecto, los estudios de imagen del Ca^{2+} han demostrado que cuando se empareja un potencial de acción de propagación retrógrada con la estimulación presináptica, se observa una gran señal dendrítica de Ca^{2+}, mayor que la suma de las señales individuales de Ca^{2+} procedentes de la estimulación sináptica o de la estimulación del potencial por separado.

Así pues, la opinión actual es que las dendritas son complejos compartimientos de integración de las células nerviosas que pueden ejercer potentes efectos ortógrados sobre la propagación de potenciales sinápticos hacia el cuerpo celular, así como potentes efectos retrógrados sobre la transmisión de información dependiente de la actividad desde el cuerpo celular y el cono axónico hacia las sinapsis dendríticas.

Las sinapsis de cada neurona central individual están agrupadas según su función

Las cuatro regiones de la célula nerviosa: axón, terminales, cuerpo celular y dendritas, pueden ser sitios pre o postsinápticos. Los tipos más frecuentes de contacto, como puede verse en la Figura 12-14, son axoaxónico, axosomático y axodendrítico (por convención, el elemento presináptico es indicado en primer lugar). Las sinapsis axodendríticas pueden presentarse en el tallo o en las espinas de las dendritas. También se encuentran contactos dendrodendríticos y somatosomáticos, pero son infrecuentes.

La proximidad de una sinapsis a la zona de disparo de la célula postsináptica es obviamente importante para su

eficacia. La corriente sináptica generada en un sitio axosomático tiene un señal más fuerte y por lo tanto una mayor influencia sobre el resultado en la zona de disparo que la corriente procedente de contactos axodendríticos más remotos (Fig. 12-15).

Las sinapsis de los cuerpos celulares a menudo son inhibidoras

La localización de las señales de entrada inhibidoras en relación con las excitadoras también es determinante para su eficacia funcional. Las acciones inhibidoras en cortocircuito, que hemos estudiado anteriormente en

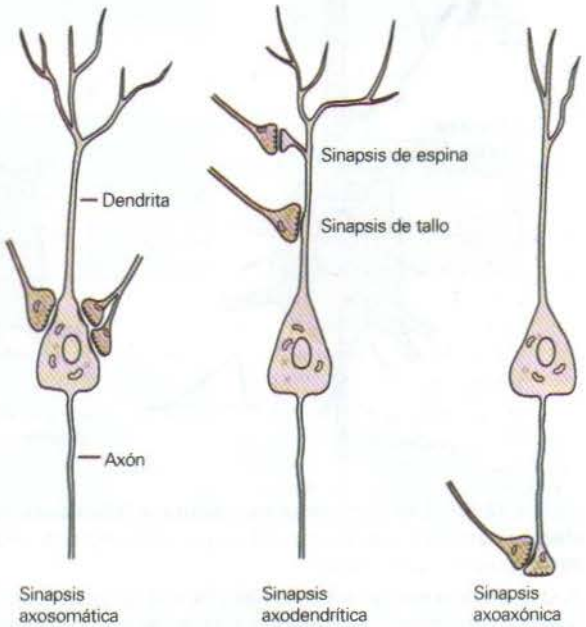


Figura 12-14. El contacto sináptico puede producirse en el cuerpo celular, las dendritas o el axón de la célula postsináptica. Los nombres de las diferentes clases de sinapsis, axosomática, axodendrítica y axoaxónica, identifican las regiones de contacto de ambas neuronas, la presináptica y la postsináptica (el elemento presináptico es el que ocupa el primer lugar). Obsérvese que las sinapsis axodendríticas pueden presentarse en el tallo principal de una rama dendrítica o en una zona de entrada especializada, la espina.

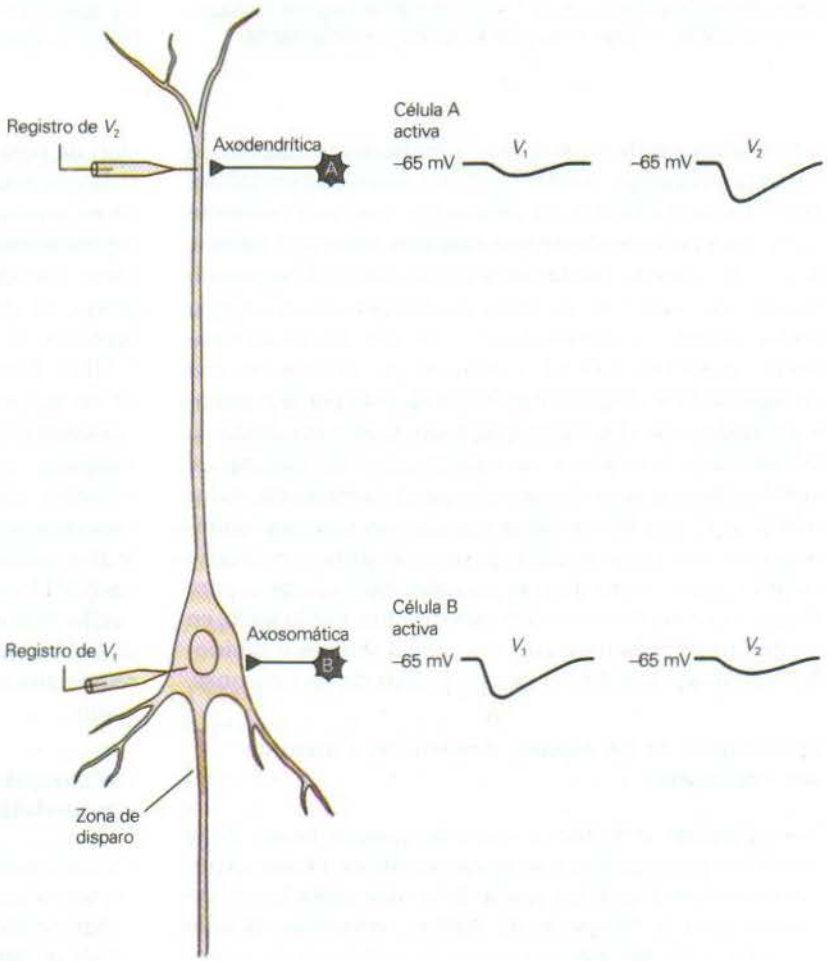


Figura 12-15. El impacto de una corriente inhibidora en la neurona postsináptica depende de la distancia que recorre la corriente desde la sinapsis hasta la zona de disparo de la célula. En este experimento hipotético, las entradas de las sinapsis inhibidoras axosomática y axodendrítica son comparadas entre sí por medio de registros tanto del cuerpo celular (V_1) como de la dendrita (V_2) de la célula postsináptica. Si se estimula la célula B en la sinapsis axosomática, se produce un PPSI grande en el cuerpo celular. Como el potencial sináptico se inicia en el cuerpo celular, no disminuye antes de llegar a la zona de disparo en el segmento inicial del axón. Si se estimula la célula A en la sinapsis axodendrítica sólo se produce un pequeño PPSI en el cuerpo celular, debido a que el potencial se ha iniciado muy lejos del cono axónico y disminuye según se propaga hacia el cuerpo celular.

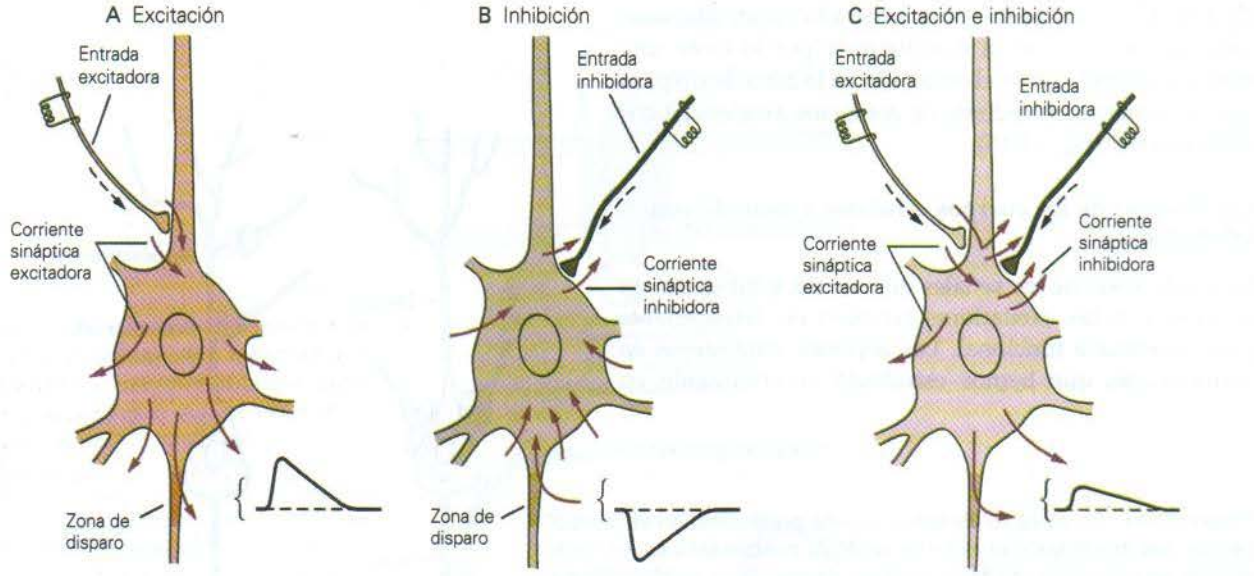


Figura 12-16. Las corrientes excitadora e inhibidora tienen efectos competitivos en una célula nerviosa aislada. (Adaptado de Eckert y cols., 1988.)

A. Una entrada excitadora en la base de una dendrita ocasiona el flujo de una corriente hacia dentro a través de los canales selectivos para un catión (Na^+ y K^+). Esta corriente fluye hacia fuera a través de la capacitancia de la membrana en el segmento inicial, donde produce un gran potencial sináptico despolarizante.

B. Una entrada inhibidora ocasiona una corriente hacia fuera (Cl^-) en la sinapsis del cuerpo celular y otra hacia dentro, a través de la capacitancia de la membrana, a otras regiones de la célula, lo que causa una gran hiperpolarización en el segmento inicial.

C. Acción de cortocircuito de la inhibición. Cuando la célula recibe una corriente sináptica excitadora y otra inhibidora, los canales abiertos por la vía inhibidora derivan la corriente excitadora, con lo que reducen el potencial sináptico excitador.

este mismo capítulo, son más significativas cuando se inician en el cuerpo celular cerca del segmento inicial del axón. La dospolarización producida por una corriente excitadora procedente de una dendrita tiene que pasar a través del cuerpo celular en su paso hacia el segmento inicial del axón. Las acciones inhibidoras en el cuerpo celular abren los canales de Cl^- y de esta forma aumentan la conductancia de Cl^- y reducen, por derivación, una gran parte de la despolarización producida por la corriente excitadora en vías de propagación. Como resultado, la influencia de la corriente excitadora sobre el potencial de membrana en la zona de disparo queda fuertemente reducida (Fig. 12-16). En contraste con ello, las acciones inhibidoras en una parte remota de una dendrita son mucho menos eficaces para derivar acciones excitadoras o para afectar a la zona de activación más distante. Por lo tanto, en el cerebro se presentan con frecuencia señales inhibidoras significativas sobre el cuerpo celular de las neuronas.

Las sinapsis de las espinas dendríticas a menudo son excitadoras

Las neuronas centrales a menudo poseen hasta 20-40 dendritas principales, que se ramifican en prolongaciones más finas (Fig. 4-15). Cada rama tiene dos sitios principales para la recepción de señales sinápticas: el tallo principal y las espinas. La espina es una zona de recepción de señales altamente especializada, que está conectada con el tallo principal por un fino cuello y que termina en una cabeza más bulbosa (véase la Fig. 12-3). Cada espina forma por lo menos una sinapsis. En ciertas neuronas corticales, como las células piramidales de la región CA1 del hipocampo, la cabeza espinal contiene receptores de glutamato de ambos tipos, no-NMDA y NMDA. Estos receptores postsinápticos están embebidos en un material que aparece denso en los cortes ultramicroscópicos y recibe por ello el nombre de densidad postsináptica. La región densa de la membrana es rica en proteína cinasa II dependiente de Ca^{2+}/calmodulina. Esta cinasa por lo tanto puede ser activada de forma selectiva cuando fluye Ca^{2+} a través de los canales receptores NMDA localizados en la espina. Se piensa que el fino cuello de la espina restringe el aumento de concentración de Ca^{2+} en la espina en la que se genera. Así, cada espina representa un compartimiento bioquímico bien diferenciado.

Las sinapsis de los terminales axónicos a menudo son moduladoras

En contraste con las señales de entrada axodendríticas y axosomáticas, la mayoría de las sinapsis axoaxónicas carecen de efecto directo sobre la zona de disparo de la célula postsináptica. En vez de ello, afectan a la actividad

de esta neurona mediante el control de la cantidad de transmisor liberado por sus terminales a la célula postsináptica con respecto a ella (véase el Capítulo 14).

Resumen

Mientras que muchos de los principios de la transmisión sináptica en la unión neuromuscular son también aplicables al sistema nervioso central, las acciones sinápticas periféricas y centrales difieren en algunos aspectos esenciales. En el sistema nervioso central, la transmisión sináptica puede ser excitadora o inhibidora. Los potenciales postsinápticos excitadores suelen tener una amplitud inferior a 1 mV, en comparación con los 70 mV en el músculo esquelético. Sin embargo, las neuronas centrales reciben señales de cientos de neuronas presinápticas, mientras que cada fibra muscular no está inervada más que por una sola neurona motora.

El principal transmisor excitador del cerebro y la médula espinal es el glutamato, y se han identificado varias clases de receptores ionotrópicos postsinápticos para él. Los receptores no-NMDA (AMPA y cainato) son tan similares entre sí que a menudo pueden ser agrupados conjuntamente. Como el receptor nicotínico de ACh, la mayoría de esos receptores forman canales permeables tanto a Na^+ como a K^+ y tienen potenciales de inversión cercanos a 0 mV. Un flujo iónico rápido a través de estos canales contribuye al rápido y precoz pico del potencial postsináptico excitador (PPSE).

Un segundo tipo de receptores de glutamato, el de los receptores NMDA, forma un canal que es permeable a Ca^{2+}, así como a Na^+ y K^+. Este canal receptor es especial entre los canales ionotrópicos, ya que depende también del voltaje: cuando la membrana está en estado de reposo se bloquea por Mg^{2+} extracelular, y se libera del bloqueo cuando está despolarizada. Así pues, se necesita tanto el glutamato como la despolarización para abrir los canales receptores NMDA. Como la cinética de activación de estos canales es relativamente lenta, el flujo de iones a través suyo sólo contribuye al componente tardío del PPSE. Sin embargo, se piensa que el Ca^{2+} que fluye a través de los canales receptores NMDA desempeña un papel particularmente importante tanto en la salud como en la enfermedad. En cantidades normales, el Ca^{2+} aparentemente desencadena vías de propagación de señales esenciales para ciertos tipos de memoria; en exceso, se piensa que causa una lesión cerebral. Una tercera clase de receptores de glutamato, los receptores metabotrópicos, actúan de forma indirecta sobre los canales a través de segundos mensajeros.

Una neurona integra información procedente de miles de señales excitadoras e inhibidoras antes de decidir si se ha alcanzado el umbral para un potencial de acción (–55 mV). La suma de todas esas aferencias dentro de una sola célula depende de forma esencial de las propiedades pasivas de la misma, es decir, de sus constantes de tiempo y longitud. La localización de la sinapsis también puede ser clave para su eficacia. Las sinapsis excitadoras tienden a estar localizadas en las dendritas, pero las inhibidoras predominan en el cuerpo celular, donde pueden interrumpir y superar eficazmente a las señales excitadoras que se propagan a lo largo de las dendritas de la célula hacia el axón. La suma final de señales que penetran en la célula se realiza en el cono axónico, que contiene la mayor densidad de canales de Na^+ de la célula y por ello tiene el umbral más bajo para el inicio de la espiga.

Aunque el signo del potencial sináptico es determinado por el receptor y no por el transmisor, hay transmisores particulares que activan con mayor probabilidad receptores inhibidores o excitadores. Los transmisores más frecuentes del sistema nervioso central que activan receptores inhibidores son el GABA y la glicina. El GABA puede activar dos tipos de receptores inhibidores: los $GABA_A$ ionotrópicos, que forman canales permeables a Cl^-, y los $GABA_B$ metabotrópicos, que se acoplan a proteínas G y aumentan la permeabilidad de K^+ o inhiben los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje. La activación de los canales $GABA_A$ permite el flujo de Cl^- a la célula, lo que hiperpolariza la membrana. Además, la apertura de esos canales aumenta la conductancia de la membrana en reposo, que también sirve de cortocircuito para cualquier corriente excitadora que fluya al interior de la célula. Hay tres importantes clases de fármacos, benzodiazepinas, barbitúricos y alcohol, que se enlazan a algunas partes de estos receptores $GABA_A$ para aumentar el flujo de Cl^- a través de los canales en respuesta a GABA.

Los canales activados por un transmisor que han sido clonados hasta el momento pertenecen a una de tres familias principales de genes. El receptor nicotínico de ACh, los receptores de GABA y de glicina y el receptor 5-HT3 pertenecen a la misma familia. Todos ellos se componen de múltiples subunidades (probablemente cinco), cada una de ellas con cuatro segmentos que abarcan toda la membrana. Los receptores del GABA y de la glicina, que conducen aniones, son más similares entre sí que los receptores de ACh, que conducen cationes. Los receptores de glutamato constituyen una familia separada. Estos receptores también tienen múltiples subunidades, probablemente cada una de ellas con tres dominios que abarcan toda la membrana y un lazo que tapiza el canal. Los receptores activados por ATP forman una tercera familia génica, cuyos miembros no contienen más que dos segmentos que abarcan toda la membrana.

Una gran parte de lo expuesto en este capítulo está basado en el modelo esquemático de la neurona presentado en los Capítulos 2 y 3. Según este modelo, el árbol dendrítico está especializado como polo receptivo de la neurona, el axón es la parte que conduce las señales, y el terminal axónico el polo de transmisión. Este modelo implica que la neurona, que es la unidad de propagación

de señales del sistema nervioso, no hace más que enviar y recibir información. En realidad, las neuronas de la mayoría de las regiones cerebrales no son tan simples como eso. Según veremos al estudiar los sistemas sensitivo y motor, las células de muchas regiones encefálicas transforman la información, además de recibirla y transmitirla.

Eric R. Kandel
Steven A. Siegelbaum

Lecturas seleccionadas

Choi DW. 1994. Calcium and excitotoxic neuronal injury. Ann NY Acad Sci. 747:162-71.

Edwards FA. 1995. Anatomy and electrophysiology of fast central synapses lead to a structural model for long-term potentiation. Physiol Rev 75:759-787.

Hollmann M, Heinemann S. 1994. Cloned glutamate receptors. Annu Rev Neurosci 17:31-108.

Kuhse J, Betz H, Kirsch J. 1995. The inhibitory glycine receptor: architecture, synaptic localization, and molecular pathology of a postsynaptic ion channel complex. Curr Opin Neurobiol 5:318-323.

Magee J, Hoffman D, Colbert C, Johnston D. 1998. Electrical and calcium signaling in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. Annu Rev Physiol 60:327-46.

Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. 1990. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. Physiol Rev 70:513-565.

O'Brien RJ, Lau LF, Huganir RL. 1998. Molecular mechanisms of glutamate receptor clustering at excitatory synapses. Curr Opin Neurobiol 8:364-369.

Peters A, Palay SL, Webster HD. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System.* New York: Oxford Univ. Press.

Sakmann B. 1992. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. Neuron 8:613-629.

Smith GB, Olsen RW. 1995. Functional domains of $GABA_A$ receptors. Trends Pharmacol Sci 16: 162-168.

Wo ZG, Oswald RE. 1995. Unraveling the modular design of glutamate-gated ion channels. Trends Neurosci 18:161-168.

Referencias

Armstrong N, Sun Y, Chen GQ, Gouaux E. 1998. Structure of a glutamate-receptor ligand-binding core in complex with kainate. Nature 395:913-917.

Coombs JS, Eccles JC, Fatt P. 1955. The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential. J Physiol (Lond) 130:326-373.

Eccles JC. 1964. *The Physiology of Synapses.* New York: Academic.

R Eckert, D Randall, G Augustine. 1988. Propagation and transmission of signals. *Animal Physiology: Mechanisms and Adaptations,* 3rd ed, pp. 134-176. New York: Freeman.

Finkel AS, Redman SJ. 1983. The synaptic current evoked in cat spinal motoneurones by impulses in single group Ia axons. J Physiol (Lond) 342:615-632.

Gray EG. 1963. Electron microscopy of presynaptic organelles of the spinal cord. J Anat 97:101-106.

Grenningloh G, Rienitz A, Schmitt B, Methsfessel C, Zensen M, Beyreuther K, Gundelfinger ED, Betz H. 1987. The strychnine-binding subunit of the glycine receptor shows homology with nicotinic acetylcholine receptors. Nature 328:215-220.

Hamill OP, Bormann J, Sakmann B. 1983. Activation of multiple-conductance state chloride channels in spinal neurones by glycine and GABA. Nature 305:805-808.

Hestrin S, Nicoll RA, Perkel DJ, Sah P. 1990. Analysis of excitatory synaptic action in pyramidal cells using whole-cell recording from rat hippocampal slices. J Physiol (Lond) 422:203-225.

Heuser JE, Reese TS. 1977. Structure of the synapse. In: ER Kandel (ed), *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts,* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 1, *Cellular Biology of Neurons,* Part 1, pp. 261-294. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Hollmann M, O'Shea-Greenfield A, Rogers SW, Heinemann S. 1989. Cloning by functional expression of a member of the glutamate receptor family. Nature 342:643-648.

Masu M, Tanabe Y, Tsuchida K, Shigemoto R, Nakanishi S. 1991. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. Nature 349:760-765.

Moriyoshi K, Masu M, Ishii T, Shigemoto R, Mizuno N, Nakanishi S. 1991. Molecular cloning and characterization of the rat NMDA receptor. Nature 354:31-37.

Palay SL. 1958. The morphology of synapses in the central nervous system. Exp Cell Res Suppl 5:275-293.

Pritchett DB, Sontheimer H, Shivers BD, Ymer S, Kettenmann H, Schofield PR, Seeburg PH. 1989. Importance of a novel $GABA_A$ receptor subunit for benzodiazepine pharmacology. Nature 338:582-585.

Redman S. 1979. Junctional mechanisms at group Ia synapses. Progr Neurobiol 12:33-83.

Sherrington CS. 1897. The central nervous system. In: M Foster. *A Text Book of Physiology,* 7th ed. London: Macmillan.

Surprenant A, Buell G, North RA. 1995. P_{2x} receptors bring new structure to ligand-gated ion channels. Trends Neurosci 18:224-229.

13

Regulación de la transmisión sináptica: segundos mensajeros

Las vías de segundo mensajero activadas por receptores metabotrópicos comparten una lógica molecular común

- La vía del AMP cíclico implica a un mensajero citoplásmico polar y difusible
- El IP_3, el diacilglicerol y el ácido araquidónico se generan a través de la hidrólisis de los fosfolípidos
- El ácido araquidónico es metabolizado para producir otros segundos mensajeros
- La vía de la tirosina cinasa utiliza receptores y cinasas citoplásmicas
- Los segundos mensajeros gaseosos, el óxido nítrico y el monóxido de carbono estimulan la síntesis de GMPc

Las acciones fisiológicas de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos presentan diferencias: los segundos mensajeros pueden cerrar y abrir los canales iónicos

- La proteína cinasa dependiente del AMP cíclico puede cerrar los canales del potasio
- Los metabolitos del ácido araquidónico abren los mismos canales cerrados por el AMPc
- Las proteínas G pueden regular directamente los canales iónicos

Las vías de segundos mensajeros interaccionan entre sí

Las fosfatasas fosfoproteínas regulan los niveles de fosforilación

Los segundos mensajeros pueden generar una transmisión sináptica con consecuencias duraderas

Resumen

LOS RECEPTORES SINÁPTICOS TIENEN dos funciones principales: el reconocimiento de transmisores específicos y la activación de efectores. El receptor reconoce en primer lugar a un transmisor que permanece en el medio externo a la célula, y se une a él; después, a consecuencia de esta unión, el receptor modifica el potencial de membrana de la célula y su estado bioquímico.

Los receptores sinápticos identificados hasta el momento se pueden clasificar en dos tipos principales, según la manera de acoplamiento de las funciones del receptor y del efector. Uno de los tipos, el *receptor ionotrópico* abre los canales iónicos de manera directa: las funciones receptora y efectora de la apertura son desempeñadas por regiones diferentes de una única macromolécula (Fig. 13-1A). Los mecanismos moleculares que subyacen a la acción de los receptores ionotrópicos se expusieron en los Capítulos 11 y 12.

El otro tipo principal de receptor, el *receptor metabotrópico*, abre los canales iónicos de manera indirecta: las funciones receptora y efectora de la apertura son desempeñadas por moléculas distintas. Este tipo de receptor está constituido por dos familias: los receptores acoplados a la proteína G y los receptores de cinasas de tirosina. Los *receptores acoplados a la proteína G* están unidos a un componente efector por una proteína fijadora de nucleótido guanina, o proteína G (Fig. 13-1B). Esta familia contiene los receptores α y β-adrenérgicos, los receptores muscarínicos acetilcolina (ACh), los receptores $GABA_B$, ciertos receptores glutamato y serotonina, los receptores para neuropéptidos, así como los receptores odoríferos y la rodopsina (la proteína que reacciona frente a la luz e inicia las señales visuales).

La activación del componente efector de los receptores acoplados a la proteína G requiere la participación de varias proteínas diferentes. Generalmente, el efector es una enzima que produce un segundo mensajero difusible. Estos segundos mensajeros, a su vez, inician una cascada bioquímica al activar la cinasa de proteínas específicas que fosforilizan diversas proteínas celulares (en residuos de serina o treonina) o al movilizar iones de Ca^{2+} desde

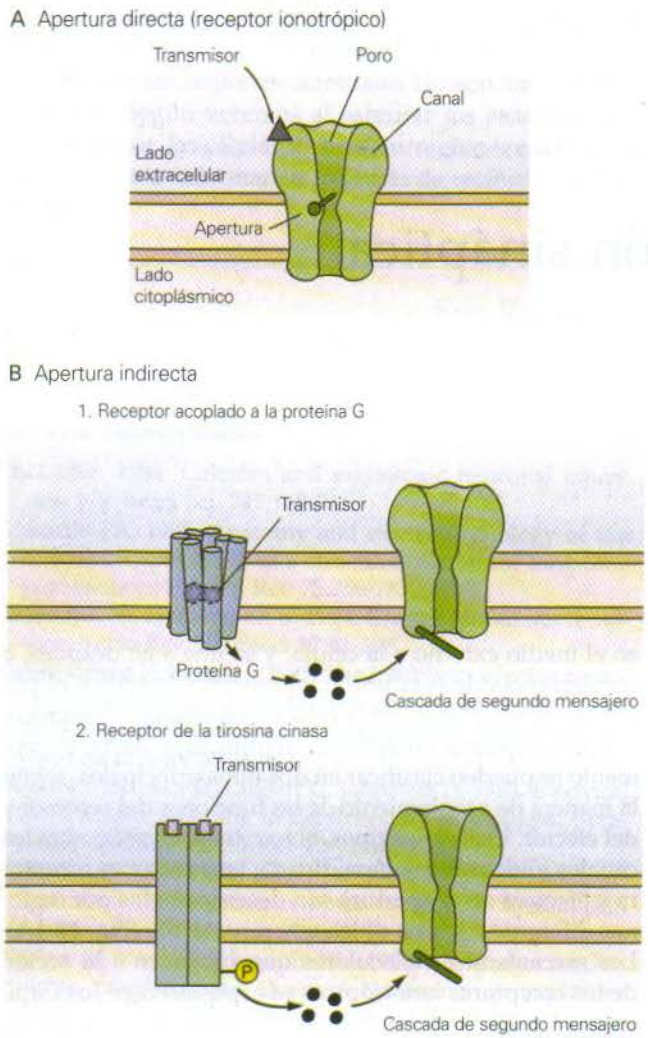


Figura 13-1. Todos los receptores conocidos de neurotransmisores se pueden clasificar en dos grupos según la manera con que se acoplan las funciones receptora y efectora.

A. Los receptores ionotrópicos abren directamente los canales iónicos como parte de una macromolécula única que también forma el canal iónico. El receptor localizado en el lado extracelular y el canal iónico, incluido en la membrana celular, se forman dentro de la misma proteína.

B. Los receptores que abren indirectamente los canales iónicos son de dos familias. **1.** Receptores metabotrópicos acoplados a proteínas que activan los canales iónicos y otros sustratos de manera indirecta al activar una proteína unida a GTP que con frecuencia inicia una cascada de segundo mensajero. **2.** Receptores de tirosina cinasa que regulan la actividad de los canales iónicos indirectamente mediante una cascada de reacciones de fosforilación de proteínas que se inicia con la autofosforilación de la propia cinasa en residuos de tirosina.

las reservas elulares e iniciar de esta manera las reacciones que modifican el estado bioquímico de la célula. Sin embargo, en algunos casos la propia proteína G o el segundo mensajero pueden actuar directamente sobre un canal iónico.

La segunda familia de receptores que abren los canales iónicos de manera indirecta corresponde a los *receptores de cinasas de tirosina*. La región citoplásmica de un receptor de cinasa de tirosina es una enzima que se fosforiliza a sí misma y a otras proteínas en residuos de tirosina. La fosforilación de la región citoplásmica del receptor permite que éste se una a otras proteínas provocando su activación; las proteínas a las que se une pueden ser otras cinasas que son capaces de actuar sobre canales iónicos. Los receptores de cinasa de tirosina normalmente son activados por hormonas, factores de crecimiento y neuropéptidos[1].

Las vías de segundo mensajero activadas por receptores metabotrópicos comparten una lógica molecular común

El número de sustancias conocidas que actúan como segundos mensajeros en la transmisión sináptica es mucho menor que el número de transmisores. Aproximadamente 100 sustancias actúan como transmisores y cada una de ellas activa varios receptores diferentes en la superficie celular. Los pocos segundos mensajeros que han sido bien caracterizados son de dos categorías, no gaseosos y gaseosos.

El segundo mensajero no gaseoso mejor conocido es el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). El trabajo de investigación realizado sobre el AMPc ha influido en gran medida en nuestra concepción de los mecanismos generadores de los segundos mensajeros. Otra clase de segundo mensajero no gaseoso se produce por la hidrólisis de los fosfolípidos en la membrana plasmática celular; los inositol polifosfatos y el diacilglicerol son liberados por la acción de la fosfolipasa C, mientras que el ácido araquidónico lo es por la de la fosfolipasa A_2. El calcio intracelular también puede actuar como segundo mensajero. Éstas son las vías de segundo mensajero no gaseoso que estudiaremos en este capítulo.

Los segundos mensajeros gaseosos son intensamente difusibles. Los dos mejor estudiados son el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO). La enzima sintetasa del óxido nítrico genera NO, mientras que la enzima hemo-oxigenasa genera CO. Estos mensajeros también se estudiarán en este capítulo.

A pesar de sus diferencias, las vías de los segundos mensajeros comparten muchas características básicas

[1] La mayor parte de las cinasas de tirosina son proteínas citoplásmicas que no tienen función receptora y que no presentan una zona de reconocimiento de ligando, aparte que tampoco poseen un componente transmembrana. Por tanto, estas cinasas son clasificadas como tirosinas cinasas *no receptoras*. A menudo se asocian a receptores acoplados a la proteína G o a receptores tirosina cinasa y, por tanto, responden (aunque de manera indirecta) a los neurotransmisores y las hormonas. Algunas tirosina cinasas no receptoras también desempeñan una función en los fenómenos de transducción de señal que se producen durante el crecimiento y el desarrollo.

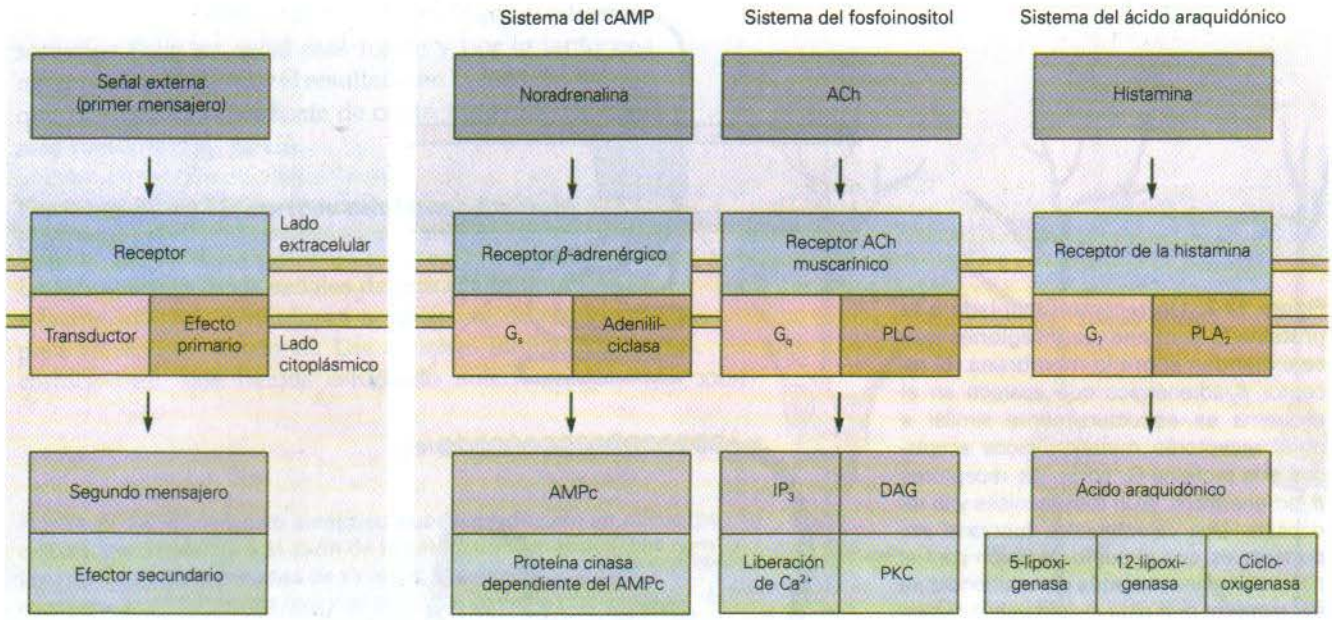


Figura 13-2. Los sistemas sinápticos de segundo mensajero identificados hasta el momento tienen un funcionamiento común. Las vías de transducción de señal ilustradas en este esquema siguen una secuencia de etapas común (izquierda). Los transmisores químicos que alcanzan las moléculas receptoras en la membrana plasmática activan una familia muy relacionada de proteínas transductoras que, a su vez, activan enzimas efectoras primarias. Estas enzimas producen un segundo mensajero que activa un efector secundario o que actúa directamente sobre una proteína diana (o reguladora).

Sistema del AMP cíclico. Esta vía puede ser activada por un receptor β-adrenérgico. El segundo mensajero AMPc está producido por la adenilil ciclasa que es activada por una proteína G cuya denominación se debe a que requiere trifosfato de guanosina (GTP) para actuar. La proteína G en el esquema se denomina G_s debido a que *estimula* la ciclasa. Algunos receptores activan una proteína G que *inhibe* la ciclasa.

Sistema del fosfoinositol. Esta vía, activada por un receptor muscarínico de acetilcolina (**ACh**), utiliza otro tipo de proteína G (G_q) para activar el receptor primario, la enzima fosfolipasa C (**PLC**). Esta enzima induce la aparición de una pareja de segundos mensajeros, el diacilglicerol (**DAG**) y el inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3). A su vez, el IP_3 moviliza Ca^{2+} de las reservas internas. El DAG activa la proteína cinasa C (**PKC**).

Sistema del ácido araquidónico. Esta vía es activada por un receptor de la histamina. Una proteína G no identificada activa la fosfolipasa A_2 (PLA_2) que, a su vez, libera el segundo mensajero, el ácido araquidónico. Posteriormente, el ácido araquidónico es metabolizado en una cascada que implica a varias enzimas como la 5- y 12-lipoxigenasa y la cicloxigenasa.

(Fig. 13-2). Todos los receptores acoplados a la proteína G están formados por una única subunidad con 7 regiones características de membrana (Fig. 13-3). La unión del transmisor a estos receptores activa una proteína G trimérica de transducción. (Las proteínas G se exponen con detalle más adelante.) Después, la proteína G activada se une a una enzima efectora: la adenilil ciclasa en la vía del AMPc, la fosforilasa C en la vía del diacilglicerol-inositol polifosfato, y la fosforilasa A_2 en la vía del ácido araquidónico. Cada una de estas vías de señal inicia una serie de modificaciones en proteínas específicas del interior de la célula, mediante la generación de segundos mensajeros que se unen a la proteína diana (o reguladora) directamente o bien mediante la activación de una proteína cinasa que da origen a la fosforilación de la proteína diana. En algunas vías, las proteínas G se acoplan directamente a los canales iónicos para regular su apertura.

La fosforilación mediada por proteína cinasas es esencial para comprender la acción de las vías de los segundos mensajeros. El AMPc, el Ca^{2+} y el diacilglicerol ejercen una gran parte de su efecto sobre las células mediante la acción de las proteína cinasas. Debido a que una única proteína cinasa puede causar la fosforilación de múltiples proteínas diana diferentes, alterando de esta manera su actividad de forma llamativa, las proteína cinasas suelen provocar la amplificación y distribución de las señales.

La vía del AMP cíclico implica a un mensajero citoplásmico polar y difusible

La vía del AMPc es el prototipo de vía intracelular de señal que utiliza un segundo mensajero hidrosoluble que difunde en el citoplasma. Esta vía refleja las etapas típicas en una vía neuronal de segundo mensajero.

La unión de los transmisores a los receptores interrelacionados con la cascada del AMPc induce la activación de una proteína G estimuladora denominada G_s, que fue

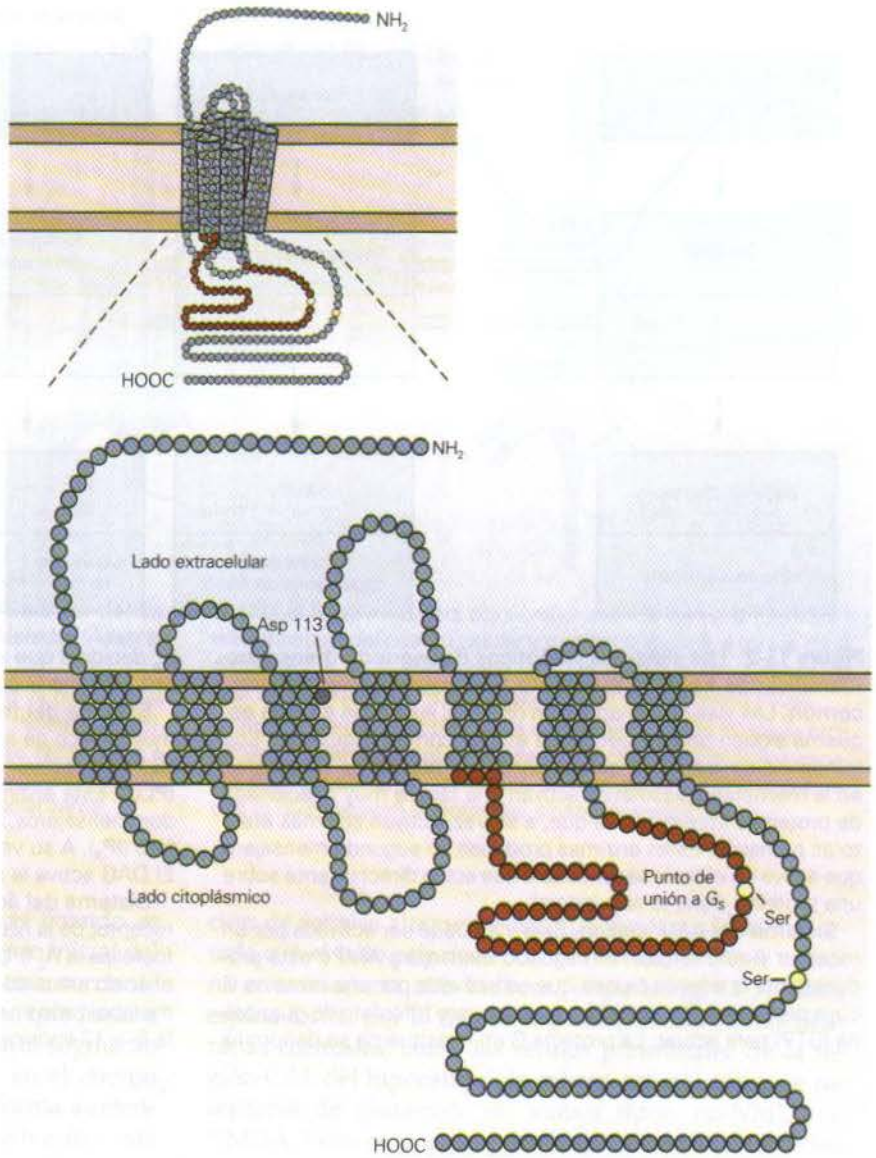
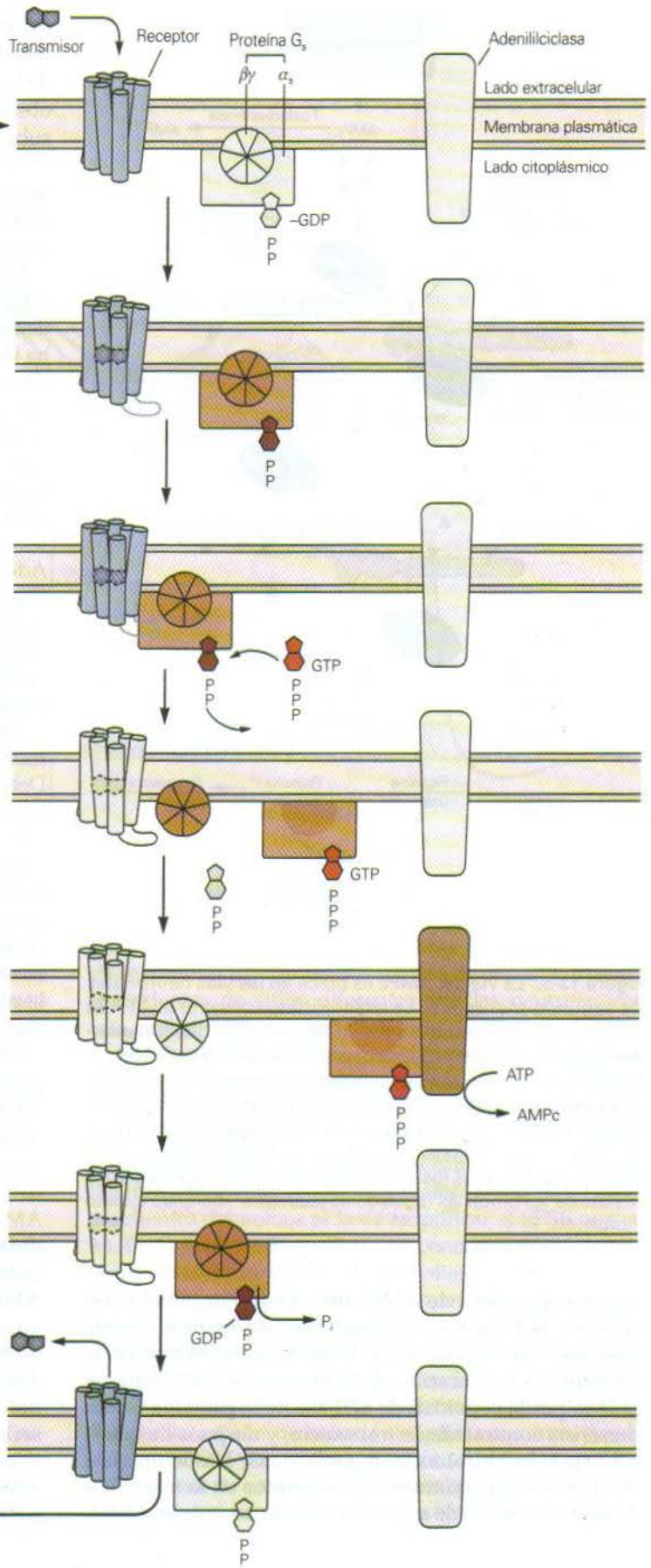


Figura 13-3. Un receptor acoplado a la proteína G contiene siete regiones que se extienden sobre la membrana. El receptor β_2-adrenérgico que aparece en el esquema es estructuralmente similar a otros receptores metabotrópicos acoplados a la proteína G, como los receptores β_1-adrenérgicos, ACh muscarínicos y la rodopsina. Una característica funcional importante es que el punto de unión para el neurotransmisor se sitúa en una hendidura del receptor que está incluida en la bicapa lipídica accesible desde el lado extracelular de la superficie celular. El residuo aminoácido ácido aspártico-113 (**Asp113, en azul oscuro**) participa en la unión. La parte del receptor que aparece en **marrón** es la zona a la que se asocia la proteína G. Los dos residuos de serina (en **amarillo**) son puntos de fosforilación y están implicados en la inactivación del receptor. (Adaptado de Frielle y cols., 1989.)

identificada inicialmente por Martin Rodbell y por Al Gilman y sus colaboradores. En su estado inactivo de reposo, la proteína G_s está unida normalmente a una molécula de GDP. Tras su activación, la proteína G_s se une a una molécula de GTP en intercambio por GDP, provocando la activación de la proteína G. Más tarde, la provocando G activada estimula la adenililciclasa. Esta enzima, una proteína integral de membrana que se extiende 12 veces sobre la membrana plasmática, cataliza a su vez la conversión de ATP en AMPc. En conjunto, el complejo GTP-proteína G y la subunidad catalítica de la cinasa constituyen la forma activa de la enzima.

Cuando se asocia a la subunidad catalítica de la ciclasa, la proteína G_s también actúa como una GTPasa hidrolizando su GTP a GDP. El resultado es que la proteína G se disocia de la ciclasa, inactivando la ciclasa para inte-

Figura 13-4. El ciclo del AMPc. La unión de un transmisor al receptor permite que la proteína G estimuladora (G_s) portadora de GDP se una a una región intracelular del receptor. Esta asociación determina que el GTP se intercambie con GDP, lo que provoca que la subunidad α_s de la G_s, que ahora es portadora de GTP, se disocie de las subunidades $\beta\gamma$. Después, la subunidad α_s se asocia con una región intracelular de adenililciclasa, activando de esta manera la enzima para producir muchas moléculas de AMPc a partir de ATP. La subunidad α_s, cuando se une a la ciclasa, es una GTPasa. La hidrólisis del GTP a GDP y a fosfato inorgánico (P_i) induce la disociación de la subunidad α_s de la ciclasa y su nueva asociación con las subunidades $\beta\gamma$. Entonces, la ciclasa interrumpe la producción del segundo mensajero. En algún momento durante este ciclo, el transmisor se disocia del receptor. El sistema vuelve a un estado de inactividad cuando el punto de unión al transmisor en el receptor queda vacío, cuando las tres subunidades de la proteína G se han vuelto a asociar y cuando el punto de unión del nucleótido guanina en la subunidad α es ocupado por GDP. (Adaptado de Alberts y cols., 1994.)



La unión del transmisor altera la configuración del receptor, exponiendo el punto de unión para la proteína G_s

La difusión en la bicapa provoca la asociación del complejo transmisor-receptor con la proteína G_s, activándola de esta manera para el intercambio GTP-GDP

El desplazamiento del GDP por GTP supone que la subunidad se disocie del complejo G_s, exponiendo un punto de unión para la adenililciclasa en la subunidad α

La subunidad α se une a la ciclasa y la activa para producir muchas moléculas de AMPc

La hidrólisis del GTP por la subunidad α provoca que esta subunidad recobre su conformación original, de manera que se disocia de la ciclasa (que queda inactiva) y se vuelve a asociar con el complejo $\beta\gamma$

La activación de la ciclasa se repite hasta que la disociación del transmisor provoca que el receptor recobre su conformación original

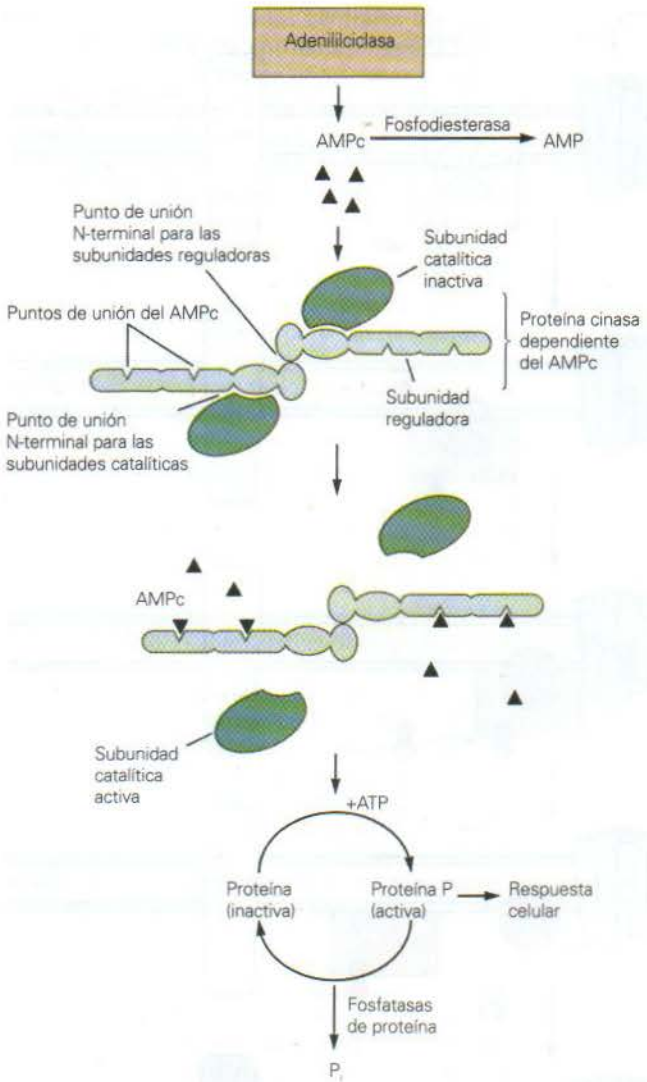


Figura 13-5. La vía del AMPc es típica en las vías neuronales de segundo mensajero. La adenililciclasa convierte el ATP en AMPc. Cuatro moléculas de AMPc se unen a las dos subunidades reguladoras de la proteína cinasa dependiente del AMPc, liberando las dos subunidades catalíticas, que posteriormente son libres para realizar la fosforilación de proteínas sustrato específicas que regulan una respuesta celular. Dos tipos de enzima regulan esta vía. Las fosfodiesterasas convierten el AMPc en AMP (que es inactivo), y las fosfatasas de proteína eliminan los grupos fosfato de las proteínas reguladoras (sustrato), liberando fosfato inorgánico, P_i.

rrumpir la síntesis de AMPc (Fig. 13-4). Por tanto, el receptor y la ciclasa no interaccionan de manera directa sino que son acoplados por la proteína transductora, la proteína G_s. La duración de la síntesis de AMPc está regulada por la actividad de GTPasa de la proteína G_s. En presencia continuada de transmisor, y después de que la GTP ha sido hidrolizada, la proteína G_s puede unirse a un nuevo complejo transmisor-receptor en la superficie celular, activando de esta manera nuevamente la ciclasa.

Las proteínas G no son componentes integrales de la membrana, aunque están asociadas con la hoja interna de la membrana plasmática. Gilman y sus colaboradores observaron que las proteínas G están formadas por tres subunidades: α, β y γ. La subunidad α esta asociada a la membrana de manera laxa, y habitualmente es el agente de acoplamiento entre los receptores y las enzimas efectoras primarias. Por el contrario, el complejo $\beta\gamma$ está unido a la membrana de manera mucho más fuerte que la subunidad α. Como veremos más adelante en este capítulo, las subunidades $\beta\gamma$ de las proteínas G también pueden actuar de forma directa sobre los canales iónicos. Se ha identificado más de una docena de tipos de subunidades α. Las proteínas G con subunidades α diferentes ejercen acciones distintas y, por tanto, tienen denominaciones también distintas. Por ejemplo, el receptor adrenérgico β activa la adenililciclasa al actuar sobre la proteína G_s, una proteína G que contiene una subunidad α_s, mientras que otros receptores inhiben la ciclasa al actuar sobre las proteínas G_i, que contienen una subunidad α_i inhibidora. Además, otras proteínas G activan las fosforilasa A_2 y C (Fig. 13-2) y probablemente también otros muchos mecanismos de transcripción de señal que todavía no han sido identificados. En comparación con otros órganos del cuerpo, el cerebro contiene una proporción excepcionalmente elevada de estas otras proteínas G.

Las moléculas de proteína G superan en número a las moléculas receptoras a las cuales se acoplan en la célula. Debido a que un único receptor ligador puede activar muchas proteínas G, estas proteínas sirven para amplificar una señal sináptica pequeña (representada por una cantidad relativamente reducida de transmisor químico y de moléculas receptoras) en el gran número de complejos ciclasa activados necesarios para catalizar la síntesis de una concentración efectiva de AMPc en el interior de la célula. La amplificación se intensifica todavía más con la reacción de la proteína cinasa, que representa el paso siguiente en la cascada del AMPc.

El principal objetivo de la acción del AMPc en la mayor parte de las células es la proteína cinasa dependiente del AMPc, o PKA. Esta proteína cinasa, identificada y caracterizada por Edward Krebs y colaboradores, es una enzima multisubunidad formada por dos subunidades reguladoras y dos subunidades catalíticas. En ausencia de AMPc, las subunidades reguladoras se unen a las subunidades catalíticas y las inhiben. En presencia de AMPc, cada subunidad reguladora se une a dos moléculas de AMPc, provocando una modificación de configuración que causa la disociación de las subunidades reguladoras y catalíticas (Fig. 13-5). Entonces, se liberan las subunidades catalíticas activas que transfieren el grupo γ-fosforil del ATP a los grupos hidroxilo de residuos específicos de serina y treonina en las proteínas sustrato. Las otras proteína cinasas de serina y treonina que consideraremos en este capítulo, las proteína cinasas dependientes de GMPc y dependientes de Ca^{2+}/calmodulina, así como la proteí-

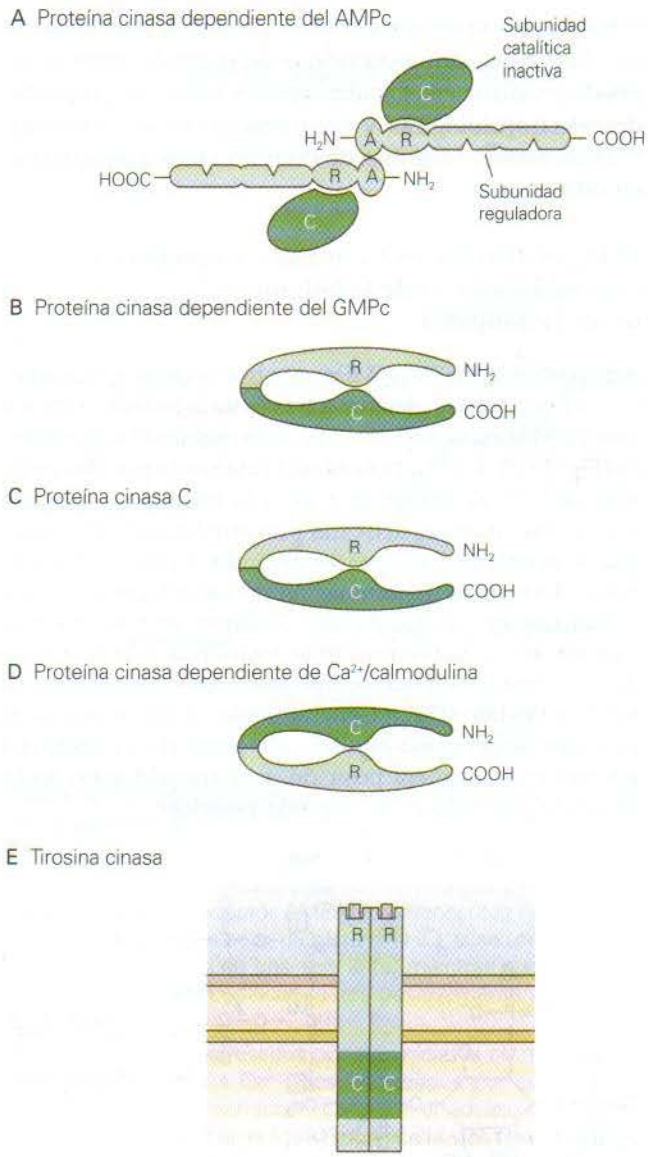


Figura 13-6. Todas las proteína cinasas están relacionadas y reguladas de manera similar. En ausencia de un activador, las cinasas son enzimáticamente inactivadas debido a que sus regiones catalíticas están inhibidas. En lo que se refiere a las proteína cinasas de serina y treonina (**A-D**), las regiones catalíticas están realmente cubiertas por regiones reguladoras que presentan secuencias de aminoácidos similares a las que están fosforiladas en las proteínas sustrato. Sin embargo, a diferencia de las proteínas sustrato, no existe el residuo de serina o de treonina al cual se debería transferir un grupo fosforilo. Estas regiones inhibidoras, denominadas *pseudosustratos*, se unen por tanto a la región catalítica, pero no se pueden fosforilar.

A. En la proteína cinasa dependiente del AMPc, dos subunidades reguladoras idénticas se asocian entre sí en el punto **A** y con las subunidades catalíticas en el punto **R**. Cada subunidad reguladora también contiene dos puntos de unión para el AMPc. Cuando el AMPc queda fijado por las regiones reguladoras de las subunidades cambia su configuración y se disocia de las dos subunidades catalíticas. Las subunidades catalíticas disociadas pueden entonces fosforilar las proteínas sustrato.

B-D. En las otras proteína cinasas principales, las regiones reguladoras (**R**) y las regiones catalíticas (**C**) forman parte de la misma cadena polipeptídica. La proteína cinasa dependiente del GMPc es similar a la proteína cinasa dependiente del AMPc en su secuencia de aminoácidos y, todavía en mayor grado, en su región catalítica. La proteína cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina (**D**), a diferencia de otras cinasas, está presente en la célula como un complejo de varias moléculas cuyas propiedades bioquímicas son similares. En todas estas enzimas, la unión al segundo mensajero parece desplazar la molécula exponiendo de esta manera la región catalítica y activándola.

E. La activación del receptor de tirosina cinasa es diferente. Las regiones reguladoras son extracelulares mientras que las regiones catalíticas son intracelulares. La fijación de un transmisor, una hormona o un factor de crecimiento en la región reguladora determina que se asocien dos receptores monoméricos. Esto induce la autofosforilación del receptor en su región citoplásmica. Entonces, el receptor autofosforilado provoca la fosforilación y la activación de otras moléculas.

na cinasa C, presentan regiones reguladoras y catalíticas dentro del mismo polipéptido (Fig. 13-6).

Además de inhibir la actividad enzimática, las subunidades reguladoras de la PKA también pueden servir para localizar y dirigir a las subunidades catalíticas hacia distintos lugares en el interior de las células. Una clase de proteínas denominada proteínas fijadoras a la cinasa A (AKAP) se une de manera específica a un tipo de isoforma de subunidad reguladora (R_{II}). Se considera que alguna AKAP localiza la PKA en las proximidades de los canales iónicos. La localización de una cinasa concreta cerca de un sustrato determinado puede incrementar la especificidad, la velocidad y la eficiencia de la señal mediada por un segundo mensajero.

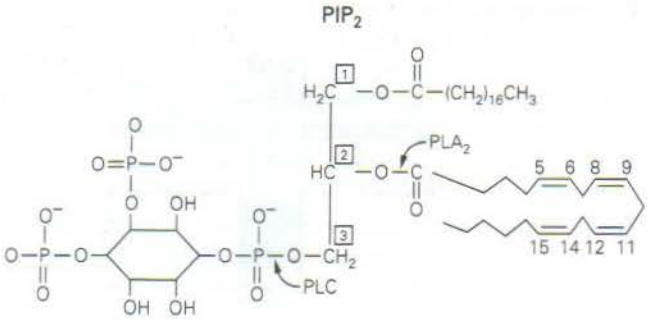
La especificidad de las proteína cinasas también depende de manera esencial del hecho de que las cinasas específicas sólo pueden fosforilar proteínas en los residuos de serina o treonina que están contenidos en el contexto de una *secuencia de fosforilación* específica de aminoácidos alrededor del residuo que va a ser fosforilado. Por ejemplo, la fosforilación de la PKA habitualmente requiere una secuencia de fosforilación de dos aminoácidos básicos contiguos (lisina o arginina), seguida de cualquier aminoácido y de un residuo de serina o treonina (por ejemplo, Arg-Arg-Fen-Tre). Otros residuos próximos a esta secuencia también contribuyen a la afinidad del sustrato proteína por la cinasa.

En las neuronas se han identificado varios sustratos importantes para la PKA. Entre ellos se incluyen los canales iónicos abiertos mediante voltaje y mediante ligando, proteínas de vesículas sinápticas, enzimas implicadas en la síntesis de transmisor y proteínas que regulan

la transcripción génica. Como consecuencia de ello, la vía del AMPc (así como otras vías de segundo mensajero) puede producir efectos importantes sobre las propiedades electrofisiológicas y bioquímicas de las neuronas. Consideraremos algunas de estas acciones más adelante en este capítulo.

El IP_3, el diacilglicerol y el ácido araquidónico se generan a través de la hidrólisis de los fosfolípidos

Además de la vía del AMPc, muchos segundos mensajeros importantes se generan a través de la hidrólisis de los fosfolípidos en la hoja interna de la membrana plasmática (Fig. 13-7). Esta hidrólisis está catalizada por dos enzimas específicas, la fosfolipasa C y la fosfolipasa A_2, cada una de las cuales es activada por proteínas G diferentes que se acoplan en receptores distintos. Estas dos fosfolipasas derivan su denominación de los enlaces éster que hidrolizan en el fosfolípido. Aunque ambas enzimas pueden actuar sobre múltiples fosfolípidos, el fosfolípido hidrolizado con mayor frecuencia es el fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2). Generalmente, el PIP_2 contiene el estearato ácido graso especificado hacia el esqueleto del glicerol en la primera posición, y el araquidonato ácido graso no saturado en la segunda posición:



La fosfolipasa C hidroliza el enlace fosfodiéster que une el esqueleto de glicerol al grupo polar de la cabeza, dando lugar a la formación de diacilglicerol (DAG) y de inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3). Tanto el DAG como el IP_3 son segundos mensajeros. El diacilglicerol, que es hidrófobo, permanece en la membrana donde activa la proteína cinasa C (Fig. 13-7B y Recuadro 13-1). En su forma inactiva, esta cinasa se localiza en el citoplasma. Cuando se genera el DAG, la enzima se desplaza hasta la membrana para formar el complejo activo que puede fosforilar muchos sustratos proteicos en la célula, tanto de membrana como citoplásmicos. La activación de la proteína cinasa C requiere los fosfolípidos de membrana y a menudo también necesita niveles elevados de Ca^{2+} citoplásmico además de DAG (Recuadro 13-1).

El IP_3, que representa la segunda rama de la vía de la fosfolipasa C, provoca la liberación de Ca^{2+} desde su almacenamiento en la membrana interna y hacia el citoplasma (Fig. 13-7A). Este almacenamiento de membrana contiene una gran concentración de Ca^{2+} en su luz y posee un tipo de canal para el Ca^{2+} en su membrana. Este canal del Ca^{2+} es una proteína de gran tamaño que contiene un receptor para el IP_3 en su superficie citoplásmica. La unión del IP_3 a su receptor induce la apertura del canal de Ca^{2+} con liberación de Ca^{2+} hacia el citoplasma. A su vez, el incremento en el nivel de Ca^{2+} intracelular puede desencadenar muchas reacciones bioquímicas, así como la apertura de canales iónicos activados por el calcio en la membrana plasmática.

Un aspecto importante de la bifurcación de la vía del segundo mensajero que se produce por la fosfolipasa C es el hecho de que los dos productos de la hidrólisis (IP_3 y DAG) pueden actuar de manera independiente y también en conjunto. Algunos receptores de transmisores inducen únicamente la producción de IP_3, sin activar la proteína cinasa C.

El calcio suele tener actividad cuando forma un complejo con la pequeña proteína denominada calmodulina. Un ejemplo importante es la activación de la proteína cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina (Fig. 13-7C). Esta enzima está constituida por un complejo que posee muchas subunidades similares, de manera que cada subunidad contiene regiones reguladoras y catalíticas dentro de la misma cadena polipeptídica. Cada subunidad se puede autofosforilar mediante una reacción intramolecular en muchos puntos de la molécula enzimática. Cuando no hay Ca^{2+} ni calmodulina, la región reguladora C terminal se une a la porción catalítica de esta cinasa y la inactiva. La unión del complejo Ca^{2+}-calmodulina produce modificaciones de configuración de la molécula de cinasa que liberan la región catalítica para que tiene su actividad. La autofosforilación de esta enzima tiene un importante efecto funcional: convierte la enzima en una forma independiente del Ca^{2+} que tiene actividad persistente incluso en ausencia de Ca^{2+}. La PKA y la PKC también se activan en ausencia de un segundo mensajero, debido a la acción de las proteasas que degradan las regiones reguladoras de estas enzimas. Las cinasas con actividad constitutiva parecen ser importantes para iniciar las modificaciones a largo plazo en la plasticidad sináptica que se asocian a ciertas formas de aprendizaje y memoria.

El ácido araquidónico es metabolizado para producir otros segundos mensajeros

Los receptores que activan la fosfolipasa A_2 inducen la liberación de ácido araquidónico a partir de la membrana celular (Fig. 13-8), de manera que el ácido araquidónico se convierte rápidamente en alguno de una familia de metabolitos activos denominados *eicosanoides* debido a que presentan 20 (del griego, *eicosa*) átomos de carbono. El ácido araquidónico es metabolizado por tres tipos de enzimas: 1) ciclooxigenasas, que producen prostaglandinas y tromboxanos; 2) varias lipooxigenasas, que produ-

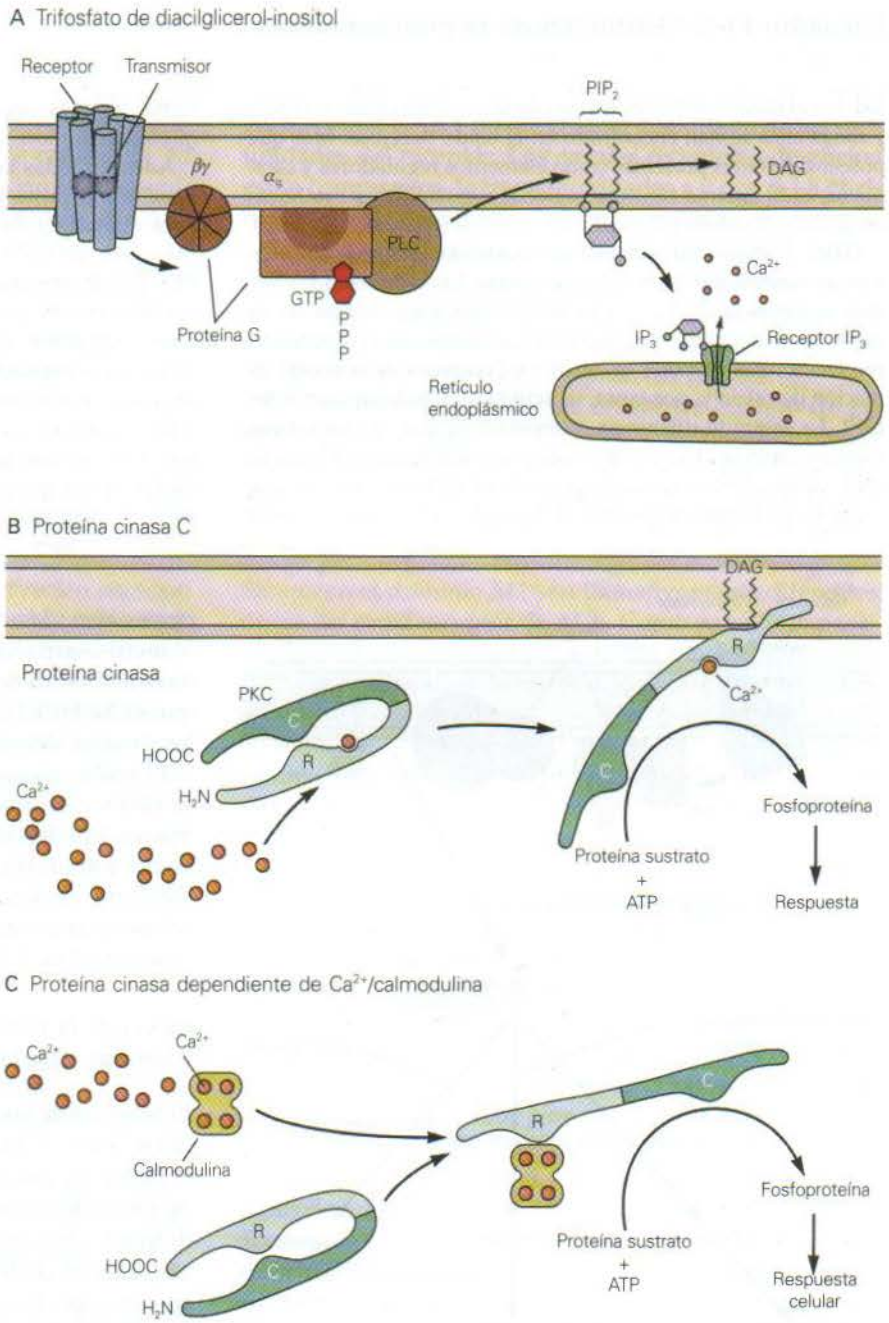


Figura 13-7. La hidrólisis de los fosfolípidos en la membrana celular activa tres cascadas importantes de segundos mensajeros.

A. En la vía del inositol-lípido, la unión del transmisor a un receptor activa una proteína G que, a su vez, activa la fosfolipasa C (**PLC**). Esta fosfolipasa fragmenta el fosfatidilinositol 1,4,5-bifosfato (**PIP_2**) en dos segundos mensajeros, el inositol 1,4,5-trisfosfato (**IP_3**) y el diacilglicerol (**DAG**). El inositol 4,5-trisfosfato es hidrosoluble y puede difundirse en el citoplasma. Aquí, se une a un receptor en el retículo endoplásmico para liberar Ca^{2+} de las reservas internas.

B. El diacilglicerol, que es el otro segundo mensajero producido por la fragmentación del PIP_2, permanece en la membrana donde activa la proteína cinasa C (**PKC**). Los fosfolípidos de la membrana también son necesarios para esta activación. Por tanto, la PKC sólo está activa cuando sufre translocación desde el citoplasma a la membrana. Algunas isoformas de la PKC también requieren Ca^{2+} para su activación.

C. El calcio unido a la calmodulina activa la proteína cinasa dependiente del calcio/calmodulina.

cen diversos metabolitos que se mencionarán más adelante y 3) el complejo P450 que contiene hemo, que oxida el ácido araquidónico así como los metabolitos de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa.

Las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, se han estudiado intensamente en el tejido nervioso. Los metabolitos del ácido araquidónico se caracterizaron inicialmente en otros tejidos debido a sus potentes acciones en la inflamación, la lesión y el control del tono muscular liso en los vasos sanguíneos y el pulmón. En el cerebro, la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos aumenta de manera llamativa mediante estímulos inespecíficos como el choque electroconvulsivo, el traumatismo o la isquemia cerebral aguda (pérdida localizada de sangre). Muchas de las acciones de las prostaglandinas están mediadas por una familia de receptores prostaglandínicos relacionados con la proteína G que están presentes en la membrana plasmática. Estos receptores, que contienen 7 segmentos transmembranosos, pueden activar o inhibir la adenililsintetasa, o bien activar la fosfolipasa C.

Las lipooxigenasas introducen una molécula de oxígeno en la molécula de ácido araquidónico, dando como resultado ácido hidroperoxieicosatetraenoico (HPETE). La despolarización de cortes cerebrales con concentra-

Recuadro 13-1. Isoformas de la proteína cinasa C

Existen al menos nueve isoformas de la proteína cinasa C (PKC) y todas ellas se han encontrado en el tejido nervioso. Más que poseer diferentes proteínas como elementos reguladores y catalíticos, cada enzima contiene regiones reguladoras y catalíticas en una única cadena polipeptídica continua (véase la Fig. 13-6C).

Hasta el momento se han encontrado dos interesantes diferencias funcionales entre estas isoformas. Las denominadas formas mayores (α, β_I, β_{II} y γ) presentan una zona de fijación de calcio y son activadas por los iones Ca^{2+} junto con el diacilglicerol. Las formas menores (p. ej., δ, ε y ζ) carecen de la región de fijación de calcio y, por tanto, su actividad es independiente del Ca^{2+}. La segunda diferencia interesante es que, de las formas mayores, sólo la PKC γ es activada por concentraciones bajas de ácido araquidónico, un ácido graso de membrana, mientras que todas las isoformas responden al diacilglicerol y a los ésteres de forbol (toxinas vegetales que fijan la PKC y facilitan el crecimiento de tumores).

Además, todas las isoformas de la PKC contienen una zona sensible a la proteólisis y que se sitúa entre las regiones reguladora y catalítica de la enzima. La elevación de los niveles citoplásmicos de Ca^{2+} asociada a la activación prolongada de la PKC puede provocar la activación de proteasas que fragmentan la cinasa en este punto. Ésta libera una forma de PKC denominada PKM que es constitutivamente activa debido a que carece de la región reguladora. Una PKC ζ que carece de región reguladora se puede sintetizar durante la inducción de la potenciación a largo plazo en las neuronas del hipocampo. Se considera que las PKM persistentes prolongan las modificaciones en la toxicidad sináptica que pueden contribuir a ciertas formas de aprendizaje y memoria.

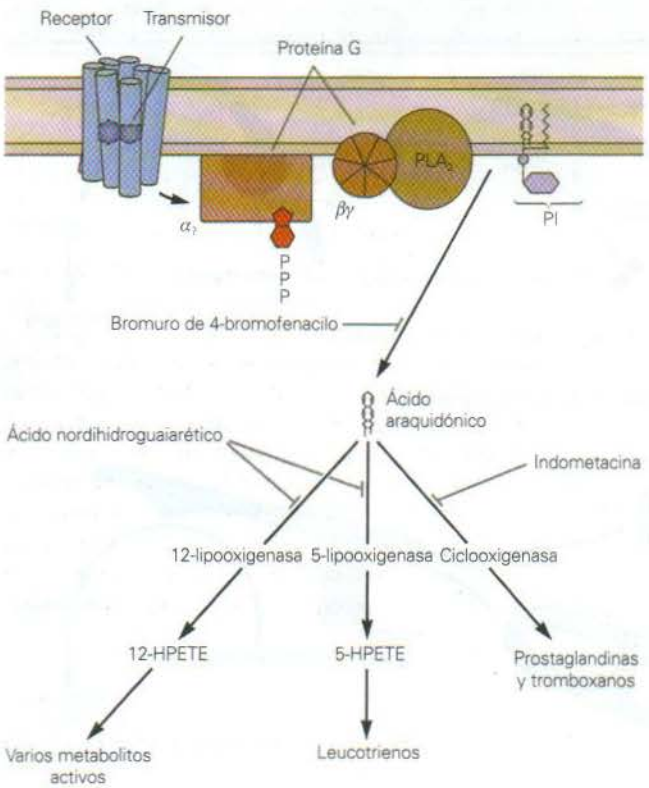


Figura 13-8. El ácido araquidónico se libera cuando es activada una fosfolipasa por un receptor de histamina. Las subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G activan la fosfolipasa A_2 (**PLA_2**) que hidroliza el fosfatidilinositol (**PI**) en la membrana plasmática. Esta enzima puede ser inhibida mediante alquilación con bromuro de 4-bromofenacilo. Una vez liberado, el ácido araquidónico es metabolizado a través de varias vías, tres de las cuales aparecen en el esquema. Las vías de la 12- y de la 5-lipooxigenasa producen varios metabolitos activos. Las lipooxigenasas son inhibidas por el ácido nordihidroguaiarético (NDGA). La vía de la ciclooxigenasa produce prostaglandinas y tromboxanos. Esta enzima es inhibida por la indometacina, el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos.

ciones elevadas de iones K^+ extracelulares, glutamato o *N*-metil-D-aspartato (NMDA) incrementa en gran medida la actividad de la 12-lipooxigenasa. Se ha demostrado que el 12-HPETE y algunos de sus metabolitos regulan los canales iónicos en sinapsis específicas.

El ácido araquidónico y sus metabolitos son muy liposolubles y se difunden fácilmente a través de las membranas. Pueden estar activos en el interior de la célula en la que son producidos y también en las células adyacentes, como la neurona presináptica. Por tanto, estas sustancias pueden actuar como mensajeros sinápticos transcelulares (Fig. 13-9).

La vía de la tirosina cinasa utiliza receptores y cinasas citoplásmicas

El receptor de las tirosina cinasas se une a diferentes péptidos como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF), el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDGF) y la insulina. Estos receptores difieren de los receptores acoplados a la proteína G en dos aspectos. En primer lugar, se extienden sobre la membrana una sola vez. En segundo lugar, su región citoplásmica contiene una actividad de proteína cinasa que fosforila las proteínas en residuos de tirosina (véase la Fig. 13-1B). De la misma manera que las proteína cinasas serina-treonina descritas previamente en este capítulo, las tirosina cinasas también regulan la función de las proteínas neuronales que fosforilan. Los sustratos de la tirosina cinasa a menudo pertenecen a una clase especial de proteínas que parecen estar dedicadas a la producción de modificaciones a largo plazo en la función neuronal.

Además de la región que se extiende sobre la membrana y de la región de cinasa citoplásmica, los receptores de la tirosina cinasa presentan una región de unión ex-

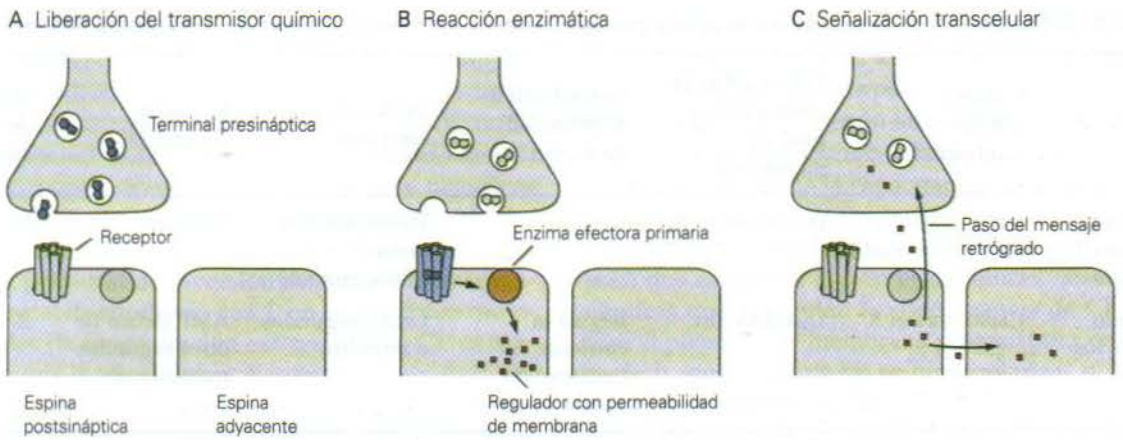


Figura 13-9. Hay indicios de señales transcelulares desde la neurona postsináptica a la neurona presináptica (transmisión retrógrada) y entre las células postsinápticas. Hasta hace poco, se consideraba que la transmisión sináptica se producía sólo en una dirección, desde la neurona presináptica hasta la célula postsináptica. Una terminal presináptica libera un neurotransmisor en la sinapsis y el transmisor reacciona con un receptor acoplado a la proteína G y localizado en una espina dendrítica postsináptica (**A**). El receptor activa una enzima que produce un regulador con permeabilidad de membrana, por ejemplo el gas óxido nítrico (**B**). El regulador también puede alcanzar las espinas postsinápticas adyacentes, así como las terminales presinápticas donde puede producir efectos de tipo segundo mensajero (**C**). En la actualidad el regulador transcelular de la terminal presináptica se denomina mensajero retrógrado más que segundo mensajero. Existen algunos indicios de que en la potenciación a largo plazo en el hipocampo se produce un mecanismo de señales transcelulares (Capítulo 64).

tracelular para un péptido ligando. Al unirse a un ligando, una proteína receptora de tirosina cinasa monomérica se asocia a otra para formar un dímero. La dimerización induce la activación de la cinasa intracelular. Cada monómero fosforila su contrapartida en un residuo de tirosina. Más tarde, esta fosforilación activa todavía más la cinasa, de manera que adquiere capacidad para fosforilar otras proteínas del citoplasma.

La acción mejor caracterizada del receptor de la tirosina cinasa es la iniciación de una cascada de reacciones que implica a varias proteínas adaptadoras y proteína cinasas, y que en última instancia produce cambios en la transcripción genética. Las proteínas adaptadoras sirven para elaborar un complejo de señalización multiproteína. Poseen una región (SH2) que se une a regiones de receptores activados de tirosina cinasa que contienen los residuos fosfotirosina, y una segunda región (SH3) que se une a regiones ricas en prolina de la proteína efectora, acoplando de esta manera el receptor a la función efectora. Se considera que estas acciones relativamente lentas facilitan la supervivencia neuronal y regulan la diferenciación y el desarrollo de las neuronas. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que el receptor de la tirosina cinasa también puede acortar las acciones reguladoras, como la regulación de los canales iónicos y el control de la liberación de transmisores.

Los segundos mensajeros gaseosos, el óxido nítrico y el monóxido de carbono estimulan la síntesis del GMPc

El óxido nítrico (NO) es producido por las neuronas mediante una enzima dependiente de Ca^{2+}/calmodulina, la sintasa de NO, en respuesta al glutamato y aparentemente a través de receptores NMDA que requieren iones Ca^{2+}. El monóxido de carbono (CO) es producido por la enzima hemo oxigenasa. De la misma manera que otros segundos mensajeros, el NO y el CO no son exclusivos de las neuronas sino que también actúan en otras células del organismo. Por ejemplo, el NO es una hormona local liberada por las células endoteliales de los vasos sanguíneos que causa la relajación del músculo liso de las cavidades vasculares y que, por tanto, permite la dilatación de los vasos.

Al igual que los metabolitos del ácido araquidónico, el NO y el CO presentan tres propiedades distintivas: 1) atraviesan fácilmente las membranas; 2) afectan a las células presentes sin actuar a través de un receptor de superficie; y 3) tienen una vida extremadamente corta. Por tanto, estas sustancias también pueden actuar como mensajeros transcelulares (véase la Fig. 13-9).

¿Cómo llevan a cabo sus acciones el NO y el CO? Ambos mensajeros gaseosos estimulan la síntesis del GMPc. El GMP cíclico, al igual que el AMP cíclico, es otro segundo mensajero citoplásmico de difusión libre que activa una proteína cinasa específica; sin embargo, el mecanismo de activación de la guanililciclasa, la enzima que convierte el GTP en GMPc, es muy diferente del que opera en la cascada del AMPc. Se han identificado dos formas de guanililciclasa. Una de ellas es una proteína integral de membrana con una región receptora extracelular y una región catalítica intracelular que sintetiza GMPc. La segunda forma es una enzima citoplásmica, y ésta es la ciclasa activada por el NO. Por tanto, en ambos casos la producción de GMPc no está relacionada directamente con la activación de la proteína G.

Cuadro 13-1. Comparación de la excitación sináptica producida por la apertura y el cierre de los canales iónicos

	Canales iónicos implicados	Efecto sobre la conductancia total de membrana	Contribución al potencial de acción	Evolución temporal	Segundo mensajero	Naturaleza de la acción sináptica
PPSE[1] debido a la apertura de los canales	Canal catiónico para el Na^+ y el K^+	Incremento	Ninguna	Habitualmente rápida (milisegundos)	Ninguno	Mediación
PPSE debido al cierre de los canales	Canal para el K^+	Disminución	Regula la corriente del potencial de acción	Lenta (segundos o minutos)	AMP cíclico (u otros segundos mensajeros)	Regulación

[1] Potencial postsináptico excitador.

El GMPc actúa directamente sobre canales iónicos específicos en el segmento externo de los bastones de la retina, una importante función reguladora que se describe en detalle en el Capítulo 26. La proteína cinasa dependiente del GMPc difiere de la proteína cinasa dependiente del AMPc en que es un polipéptido único que contiene regiones reguladoras (de unión a GMPc) y catalíticas. Como ya hemos visto, estas regiones son similares a las de otras proteína cinasas con función parecida, especialmente las responsables de la catálisis. Debido a las similitudes entre las proteína cinasas dependientes del AMPc, del GMPc y de Ca^{2+}/calmodulina, todos estos segundos mensajeros enzimáticos parecen estar relacionados con una enzima ancestral.

Las máximas cantidades de fosforilación de proteínas dependiente del GMPc se producen en las células de Purkinje del cerebelo, que son neuronas grandes con abundantes dendritas ramificadas. En estas neuronas, la cascada del GMPc contribuye a una depresión a largo plazo de la transmisión sináptica (LTD), una forma de plasticidad sináptica que puede estar en la base de ciertas formas de aprendizaje motor.

Las acciones fisiológicas de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos presentan diferencias: los segundos mensajeros pueden cerrar y abrir los canales iónicos

Las diferencias estructurales entre los receptores metabotrópicos e ionotrópicos se reflejan en sus funciones fisiológicas (Cuadro 13-1). Por ejemplo, los neurobiólogos suelen clasificar las acciones de los transmisores sobre los receptores como rápidas o lentas, una distinción que se refiere tanto a la velocidad de inicio como a la duración del efecto postsináptico. La apertura directa de los canales iónicos a través de los receptores ionotrópicos suele ser rápida, del orden de milisegundos, debido a que implica la modificación de la configuración de una sola macromolécula. Por el contrario, la apertura indirecta de los canales iónicos a través de los receptores metabotrópicos tiene un inicio más lento (decenas de milisegundos a segundos) y una duración mayor (segundos a minutos) debido a que implica una cascada de reacciones, cada una de las cuales lleva su tiempo.

Una segunda diferencia funcional importante se refiere a las acciones fisiológicas de las dos clases de receptores. Los canales abiertos mediante ligando actúan como conmutadores simples de encendido-apagado. Su tarea principal es excitar una neurona para iniciar un potencial de acción o bien inhibir la neurona para que no se pueda excitar ni generar un potencial de acción. Como estos canales sólo se abren cuando se unen a un transmisor disponible en la hendidura sináptica, normalmente se localizan en la membrana postsináptica. Los canales que se abren mediante ligando no participan en el establecimiento del potencial de reposo de una célula ni en la generación y conducción de un potencial de acción.

Por el contrario, los receptores metabotrópicos, en virtud de su capacidad para reclutar segundos mensajeros intracelulares de difusión libre, pueden actuar sobre canales que se localizan por todo el soma celular, en las dendritas, en los axones, e incluso en las terminales presinápticas y en los conos de crecimiento. Como consecuencia de ello, diversos tipos de canales están influidos por estos receptores de acción indirecta, como los canales en reposo, canales abiertos mediante voltaje que generan el potencial de acción y proporcionan la entrada de Ca^{2+} para la liberación de neurotransmisores, y canales abiertos mediante ligando. Una tercera diferencia importante es que las acciones sinápticas metabotrópicas no sólo pueden *incrementar* la apertura de canales sino que también pueden *disminuir* la apertura de los mismos.

En sí mismas, las acciones sinápticas lentas de los receptores metabotrópicos normalmente son insuficientes para que la célula se excite y genere un potencial de acción. En consecuencia, normalmente no median en las conductas rápidas, tal y como hacen los canales abiertos

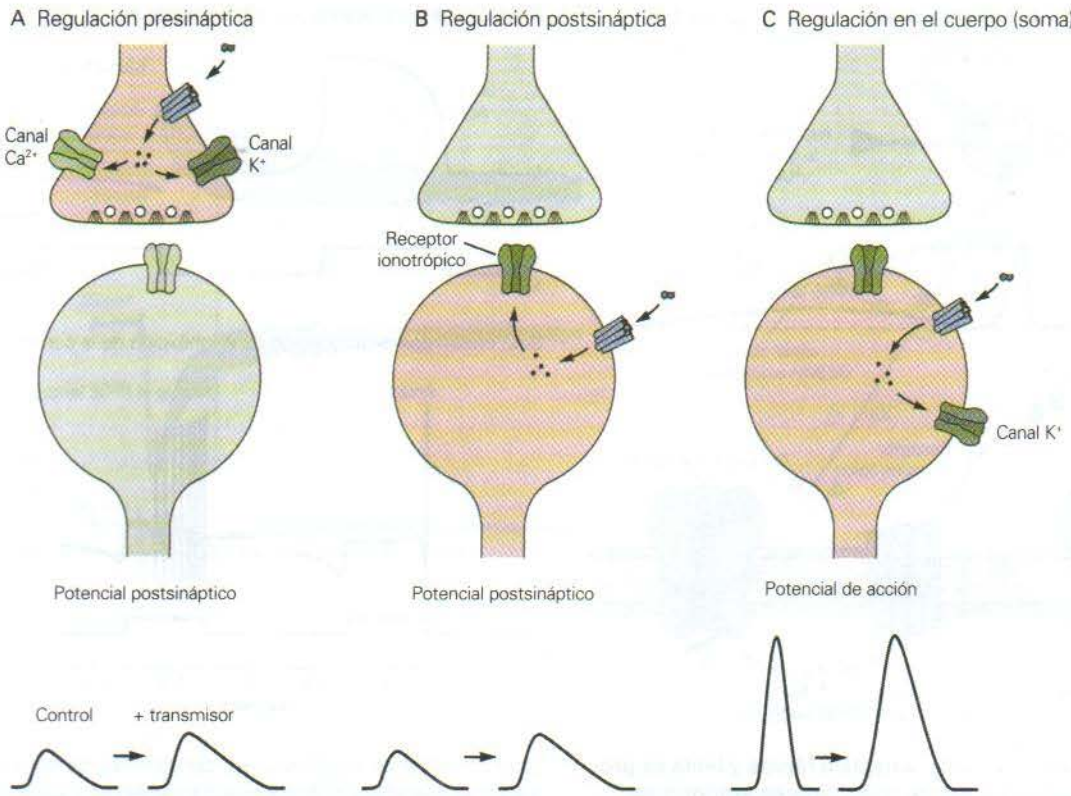


Figura 13-10. Las acciones sinápticas reguladoras que implican a segundos mensajeros se ejercen en tres puntos.

A. La acción sináptica en las terminales presinápticas puede activar segundos mensajeros que regulan los canales presinápticos K^+ y Ca^{2+}, regulando de esta manera la liberación de transmisor y el tamaño del potencial postsináptico.

B. La acción sináptica en la membrana postsináptica puede activar segundos mensajeros que alteran el tamaño de los potenciales postsinápticos rápidos mediante la regulación de receptores ionotrópicos.

C. Los segundos mensajeros pueden alterar la función de los canales de reposo y de apertura mediante voltaje en el cuerpo celular, modificando de esta manera diversas propiedades eléctricas como el umbral, las constantes de espacio y tiempo, y la duración del potencial de acción.

mediante ligando. Sin embargo, pueden influir de manera importante en las propiedades electrofisiológicas de una célula, como las modificaciones en el potencial de reposo, la resistencia de entrada, las constantes de longitud y tiempo, el potencial liminar, la duración del potencial de acción y las características de excitación repetitiva. Por ello, las acciones de los receptores metabotrópicos se suelen denominar *acciones sinápticas reguladoras*.

Podemos distinguir tres grandes clases de acciones sinápticas reguladoras según el punto de acción en una neurona y según la función normal del canal que es regulado (Fig. 13-10):

1. Regulación de la liberación del transmisor mediante acciones sobre los canales en las terminales presinápticas;
2. Regulación de los potenciales sinápticos rápidos merced a la regulación de canales abiertos mediante transmisor;
3. Regulación de la excitabilidad eléctrica y de las propiedades de excitación neuronal merced a la regulación de canales en reposo y de canales abiertos mediante voltaje en el cuerpo celular.

La distinción entre las acciones directas e indirectas de los transmisores queda ilustrada elegantemente por la transmisión sináptica colinérgica en las neuronas de los ganglios autónomos. La estimulación del nervio presináptico libera ACh, que produce un potencial postsináptico excitador rápido (PPSE) en la neurona postsináptica al unirse a receptores ACh nicotínicos ionotrópicos y activarlos. Este PPSE rápido se continúa con un PPSE lento que requiere 100 ms para desarrollarse pero que después dura varios segundos (Fig. 13-11). El PPSE lento se debe a la estimulación por la ACh de los receptores ACh muscarínicos metabotrópicos.

El receptor ACh muscarínico es uno de los dos tipos básicos de receptor para la ACh, siendo el otro el receptor ACh nicotínico. Los receptores ACh nicotínicos de las

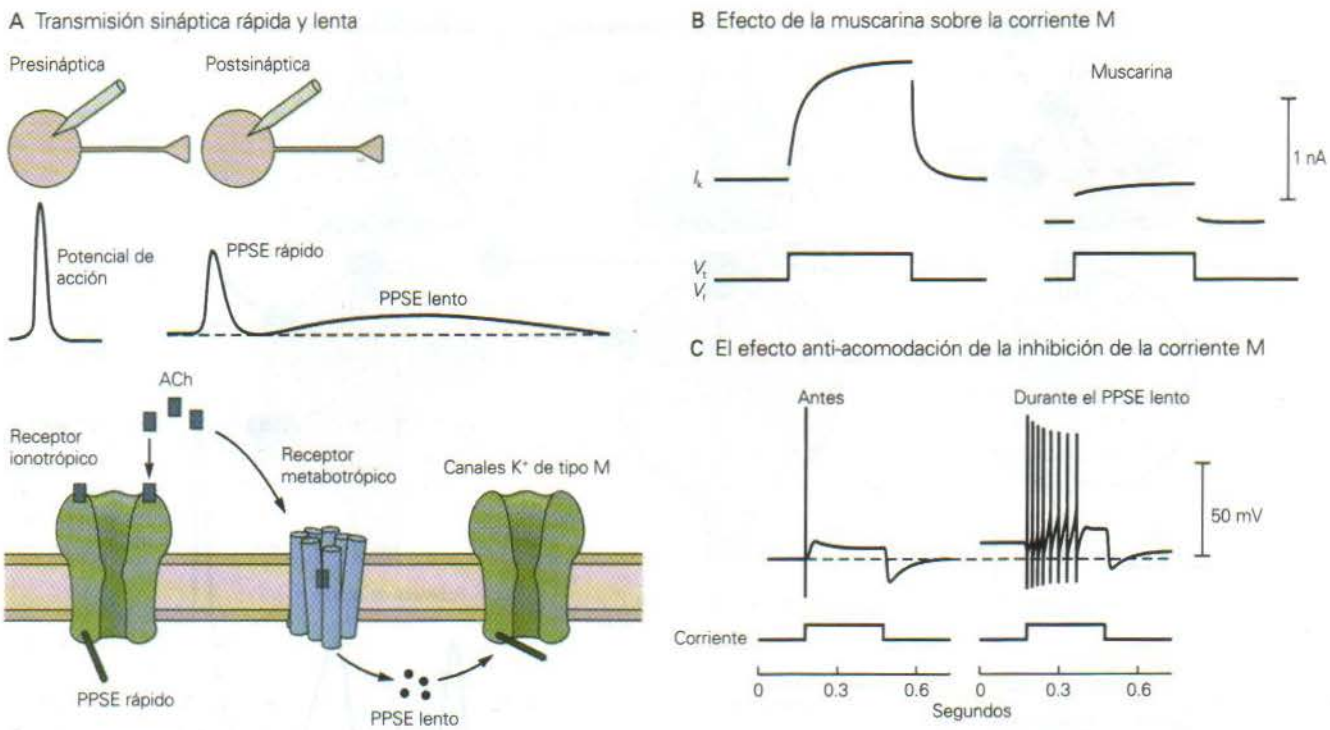


Figura 13-11. La transmisión sináptica rápida y lenta se produce en las mismas neuronas ganglionares autónomas.

A. La liberación de ACh hacia una neurona postsináptica produce un PPSE rápido debido a la activación de receptores ACh ionotrópicos (nicotínicos), y un PPSE lento debido a la activación de receptores ACh acoplados a la proteína G (muscarínicos). El segundo mensajero implicado en esta última acción no ha sido identificado todavía.

B. Los registros de voltaje mediante pinza indican que la ACh disminuye la magnitud de una corriente de K^+ de activación lenta y con apertura mediante voltaje, transportada a través del canal K^+ de tipo M. Los registros muestran corriente de membrana (I_k) en respuesta a los pulsos de voltaje de despolarización. La membrana se sometió a un incremento progresivo desde el potencial de base (V_i) hasta el potencial de prueba (V_t) durante 1 segundo. Las corrientes se registraron en condiciones de control (izquierda) y tras la aplicación de muscarina (derecha). La muscarina produce una disminución en la corriente de salida del K^+ para el potencial de base al cerrar los canales K^+ de tipo M que están abiertos en reposo (se puede observar el desplazamiento en la corriente basal). Además, el cierre de los canales K^+ de tipo M disminuye la magnitud de la corriente de salida de activación lenta en respuesta a la despolarización progresiva.

C. La activación lenta dependiente del voltaje de los canales de tipo M facilita normalmente el que la membrana permanezca cerca de su potencial de reposo durante los estímulos prolongados de despolarización. Cuando el canal de tipo M se cierra durante el PPSE lento, la membrana inicia una serie de potenciales de acción en respuesta a un pulso de corriente prolongado, y ya no presenta acomodación.

neuronas son muy similares a los del músculo, que se estudiaron en el Capítulo 11; abren el canal iónico de manera directa. Los receptores ACh muscarínicos son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G. David Brown y Paul Adams observaron que esta acción de la ACh en los ganglios autónomos se debía a una disminución de la corriente de K^+ que contribuye al establecimiento del potencial de reposo. Esta corriente es transportada por un canal de K^+ de activación lenta y sensible al voltaje denominado canal K^+ de *tipo M* (porque es sensible a la muscarina) (Fig. 13-11B). También se diferencia de otros canales del K^+ con rectificación retardada en su menor tiempo de activación; los canales del K^+ de tipo M requieren tras la despolarización varios cientos de milisegundos para su apertura.

Así como el PPSE rápido es generado por la apertura de los canales que conducen el Na^+ y el K^+, el PPSE lento se genera por el cierre de los canales de K^+ de tipo M. Cuando se cierran los canales de tipo M disminuye la cantidad de K^+ que sale de la célula. En consecuencia, la pequeña entrada continua de Na^+ a través de los canales en reposo origina una corriente neta de entrada que despolariza la membrana hasta un nuevo potencial. ¿Hasta qué punto se despolariza la membrana? La despolarización de la membrana hasta acercarse al potencial de reposo tiene dos efectos principales: disminuye la fuerza conductora de entrada sobre el Na^+ e incrementa la fuerza conductora de salida sobre el K^+. Por tanto, la membrana se despolariza hasta que la disminución en la conductancia del K^+, que se debe al cierre de los canales de

tipo M, es equilibrada por el aumento en la fuerza conductora de salida sobre el K^+ y por la disminución en la fuerza conductora de entrada sobre el Na^+. Para el nuevo potencial de reposo, la corriente de salida del K^+ y la corriente de entrada del Na^+ quedan de nuevo equilibradas.

Esta acción sináptica reguladora que implica un cierre de canales contrasta con las acciones de los receptores ionotrópicos en las que el transmisor siempre incrementa la apertura de canales. ¿Cuáles son las propiedades especiales de los PPSE lentos con disminución de la conductancia? Una característica importante es que la disminución de la conductancia en reposo debida al cierre de los canales de tipo M no sólo incrementa la excitabilidad celular al causar una despolarización sino que también disminuye la corriente necesaria para despolarizar una célula en cierto grado. Teniendo en cuenta la ley de Ohm ($\Delta V = \Delta I / g_1$), siempre que la conductancia en reposo (g_1) disminuye, es necesaria una corriente excitadora menor para despolarizar una célula hasta su umbral. La disminución de la corriente de salida en ciertos casos puede tener otras consecuencias importantes, como facilitar la prolongación del potencial de acción (véase más adelante).

La disminución de la corriente de salida del K^+ a través de los canales de tipo M también tiene efectos importantes sobre la acomodación de las neuronas a los estímulos prolongados de despolarización (Fig. 13-11C). En respuesta a un estímulo excitador prolongado que se sitúe inmediatamente por encima del umbral, una neurona ganglionar inicia rápidamente uno o dos potenciales de acción y después se *acomoda* o adapta al estímulo incrementado y deja de excitarse. Sin embargo, cuando la misma célula recibe un estímulo prolongado durante el PPSE lento mediado por los canales de K^+ de tipo M, el cierre de los canales de K^+ de tipo M permite a la célula iniciar una serie continua de impulsos (en lo que se denomina *anti-acomodación*).

Como ilustra esta regulación por la ACh, los canales del K^+ de tipo M hacen algo más que facilitar el establecimiento del potencial de reposo; además, controlan la excitabilidad. En ausencia de ACh, la apertura de los canales de tipo M aumenta en respuesta a pequeñas despolarizaciones producidas por el potencial de reposo. Esta apertura lenta dependiente del voltaje explica la función de estos canales a la hora de determinar las propiedades de acomodación de las neuronas en ausencia de ACh. Por tanto, para el potencial de reposo sólo está activa una fracción de todos los canales de tipo M. Una corriente de despolarización prolongada es inicialmente capaz de despolarizar la membrana por encima del umbral, y la célula inicia uno o dos potenciales de acción. Sin embargo, la excitación mantenida activa lentamente la corriente de tipo M. Este mecanismo genera finalmente un flujo de salida de K^+ suficiente para superar la corriente de despolarización que está provocando que la célula inicie potenciales de acción. Como consecuencia de ello, la célula se repolariza hacia su potencial de reposo inicial y deja de excitarse, o se acomoda. Otra manera de considerar este efecto es que la apertura de los canales de tipo M induce una disminución en la resistencia de la membrana. Según la ley de Ohm, la misma corriente de estimulación produce ahora una despolarización más pequeña, reduciendo el potencial de membrana.

La proteína cinasa dependiente del AMP cíclico puede cerrar los canales del potasio

¿Cómo puede un transmisor, a través de un receptor acoplado a la proteína G, cerrar un canal iónico? Las acciones sinápticas mediadas por el AMPc fueron de los primeros potenciales sinápticos dependientes de segundo mensajero que se estudiaron y quizá son todavía los mejor conocidos a nivel molecular.

La estimulación de ciertas interneuronas serotoninérgicas en el ganglio abdominal del molusco marino *Aplysia* produce un PPSE lento en las neuronas sensoriales mecanorreceptoras. Estas neuronas sensoriales median un reflejo de retirada al iniciar potenciales de acción en respuesta a estímulos táctiles y establecer conexiones excitadoras rápidas en neuronas motoras que inervan las agallas y el sifón del animal. La serotonina sensibiliza este reflejo incrementando la respuesta del animal al estímulo (véase el Capítulo 62). El PPSE lento en las neuronas sensoriales está mediado por la liberación de serotonina, que actúa sobre los receptores metabotrópicos para aumentar el AMPc en las propias neuronas sensoriales (Fig. 13-12). Similar al PPSE lento en las neuronas ganglionares autónomas, la respuesta mediada por la serotonina se asocia a una disminución en la conductancia de membrana de la neurona sensorial. Los registros de canal único revelan que la serotonina actúa mediante el cierre de una clase de canales de K^+ en reposo, denominados canales de tipo S (sensibles a la serotonina) (Figs. 13-12 y 13-13). Al igual que la regulación colinérgica del canal de tipo M, el cierre de los canales de tipo S disminuye la salida de K^+ en reposo desde la célula, causando por tanto una despolarización de la misma. Estos efectos de la serotonina sobre el canal de tipo S están mediados por el AMPc merced a la activación de la proteína cinasa dependiente del AMPc (PKA). La aplicación de la subunidad catalítica purificada de la PKA en la superficie interna (citoplásmica) de una preparación acelular de membrana también cierra los canales de tipo S, lo que sugiere que el canal mismo, o una proteína muy relacionada con él, están regulados directamente mediante fosforilación.

En otros casos ha sido posible purificar bioquímicamente los canales iónicos para demostrar que el canal iónico está fosforilado directamente por la cinasa. Por ejemplo, en las células nerviosas y musculares de los vertebrados el AMPc disminuye la magnitud de una co-

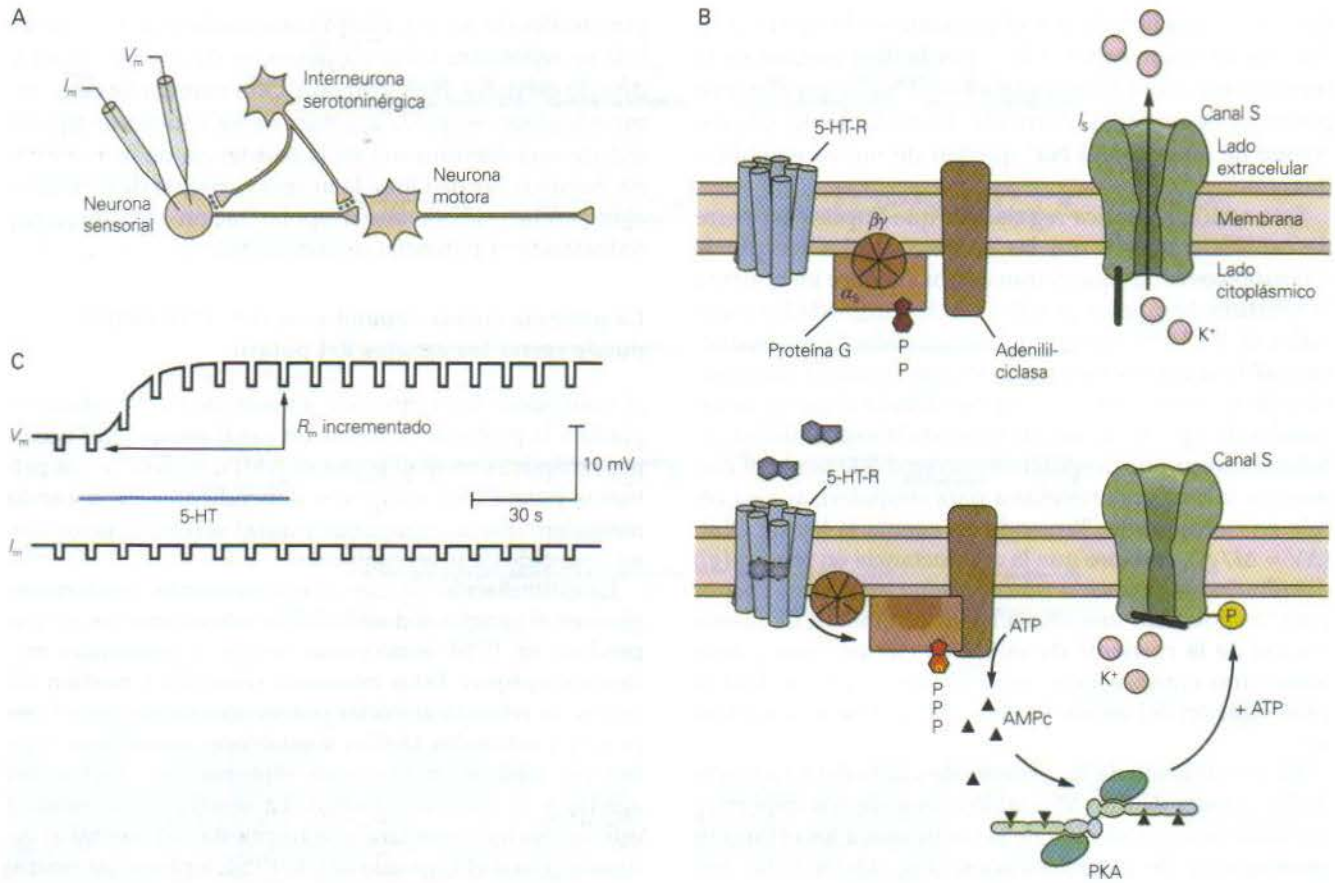


Figura 13-12. Una acción sináptica lenta mediada por la serotonina cierra el canal del K^+ de tipo S en las neuronas sensoriales de *Aplysia*.

A. Una interneurona serotoninérgica establece conexiones sinápticas reguladoras en las terminales axonales y el cuerpo celular de una neurona sensorial mecanorreceptora. La neurona sensorial establece una conexión glutamatérgica excitadora rápida sobre una neurona motora.

B. La serotonina se une a un receptor metabotrópico (5-HT-R) que actúa a través del AMPc y de la proteína cinasa dependiente del AMPc (PKA) para cerrar los canales K^+ de tipo S (en reposo) en las neuronas sensoriales.

C. La aplicación de serotonina 5-HT induce una despolarización lenta de la neurona sensorial y una disminución en la conductancia de la membrana en reposo (es decir, un incremento de la resistencia de la membrana) debido al cierre de los canales K^+ de tipo S. El registro superior muestra el voltaje de membrana de la neurona sensorial y el registro inferior la corriente inyectada en la neurona sensorial a través de un microelectrodo. Los breves pulsos de corriente de hiperpolarización producen breves respuestas de voltaje de hiperpolarización. La magnitud de la respuesta de voltaje está relacionada con la conductancia de membrana mediante la ley de Ohm ($\Delta V = \Delta T_m/g_l$). La disminución en la conductancia de membrana aumenta el tamaño del pulso de voltaje.

rriente de Na^+ abierta mediante voltaje a través de la fosforilación directa del canal de Na^+.

Los metabolitos del ácido araquidónico abren los mismos canales cerrados por el AMPc

Los mismos canales K^+ de tipo S en las neuronas sensoriales de *Aplysia* que se cierran por una cascada de AMPc activada por la serotonina son activados por un neuropéptido, Fen-Met-Arg-Fen-amida (FMRFamida). Al incrementar la probabilidad de apertura de los canales de tipo S, la FMRFamida hiperpolariza la membrana e incrementa la conductancia de membrana en reposo, aumentando de esta manera el umbral para el inicio de un potencial de acción (Fig. 13-14). Estas acciones de la FMRFamida se deben a la activación de una proteína G que estimula la fosfolipasa A_2 liberando ácido araquidónico de los lípidos de la membrana. Después, el ácido araquidónico es metabolizado por la vía de la 12-lipooxigenasa hacia 12-HPETE y otros productos metabólicos. El 12-HPETE (o alguno de sus metabolitos) parece actuar directamente sobre el canal, ya que incrementa la apertura de los canales de K^+ de tipo S en preparaciones acelulares de membrana. Los metabolitos de la lipooxigenasa no limitan su acción a las neuronas de los invertebrados. En el hipocampo de mamíferos, el neuropéptido soma-

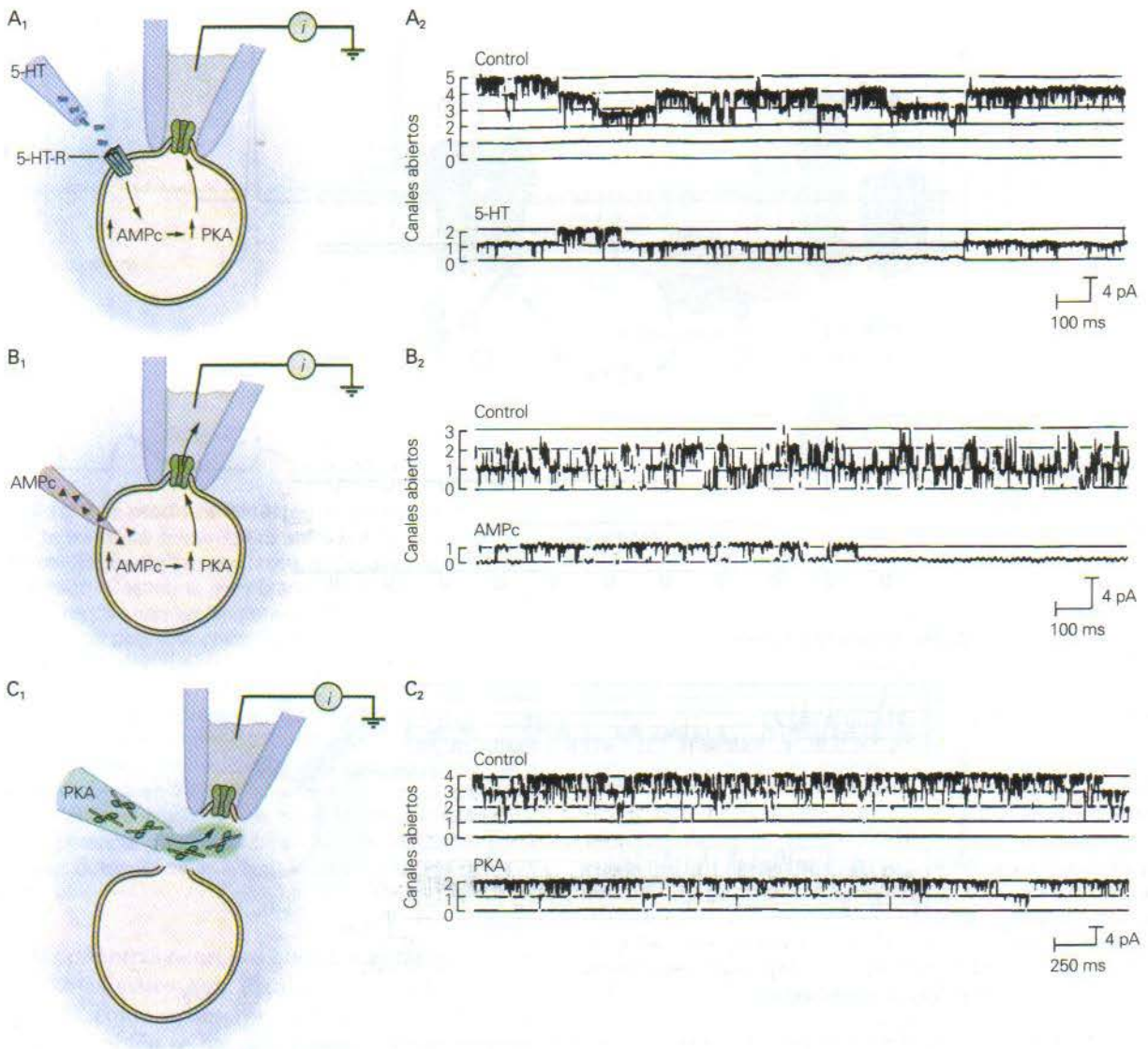


Figura 13-13. Registros de zona de la actividad del canal K^+ de tipo S.

A. La aplicación de serotonina (5-HT) al baño (**1**) cierra tres de los cinco canales K^+ de tipo S que estaban activos en este parche adherido a célula (**2**). El experimento implica un mensajero difusible debido a que la serotonina aplicada en la solución extracelular que baña la célula no tiene acceso directo a los canales de tipo S bajo la pipeta del parche. Los números a la izquierda de los registros indican el número de canales abiertos en cada instante. Cada apertura de canal contribuye a un pulso de corriente de salida (positivo).

B. La inyección de AMPc en una neurona sensorial a través de un microelectrodo cierra los tres canales activos de tipo S en este parche.

C. La aplicación de la subunidad catalítica purificada de la proteína cinasa dependiente del AMPc (PKA) a la superficie interna (citoplásmica) de la membrana cierra dos de los cuatro canales activos de tipo S en este parche acelular. En este experimento también había ATP para proporcionar una fuente de fosfato de alta energía.

tostatina inhibe las neuronas al incrementar la apertura de canales de K^+ de tipo M a través de la vía de la 5-lipooxigenasa y de sus metabolitos leucotrienos.

Por tanto, diferentes transmisores actuando a través de diferentes receptores pueden iniciar distintas vías de segundo mensajero para regular los mismos canales iónicos de maneras opuestas, provocando una excitación lenta o una inhibición lenta. Como ocurre con la serotonina y la FRMFamida en las neuronas sensoriales de *Aplysia*, las acciones de diferentes transmisores reguladores están a menudo representadas en las neuronas a través de las cascadas moleculares concretas que activan. La interacción de estas cascadas constituye un mecanismo molecular mediante el cual las neuronas pueden integrar las señales bioquímicas iniciadas por sus acciones sinápticas, de la misma manera que el segmento inicial de una neu-

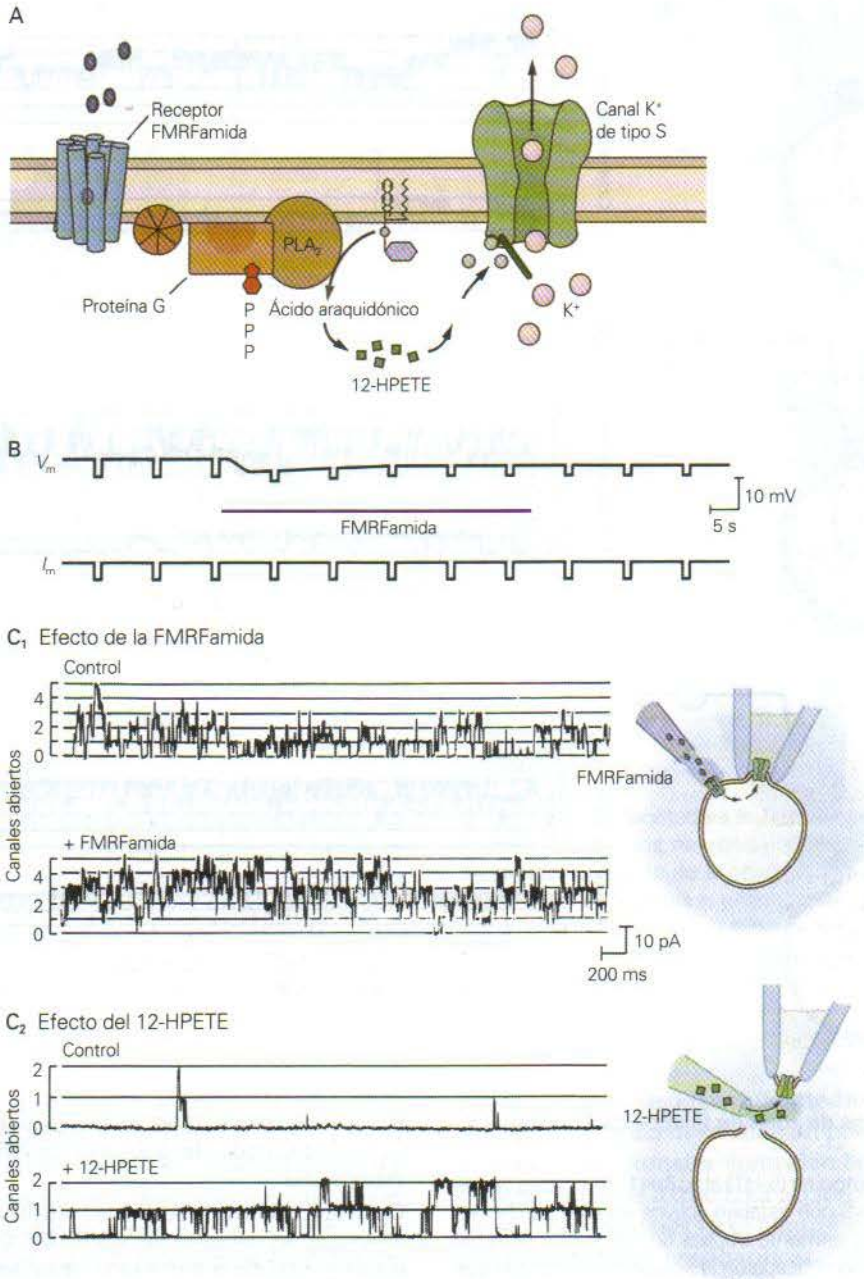


Figura 13-14. Una acción sináptica lenta mediada por la FMRFamida abre el mismo canal K^+ de tipo S cerrado por la serotonina.

A. El neuropéptido FMRFamida actúa a través de la vía del ácido araquidónico (en este caso, con implicación del metabolito 12-HPETE) para abril el canal K^+ de tipo S en las neuronas sensoriales de *Aplysia*.

B. La aplicación de FMRFamida produce una hiperpolarización lenta del potencial de reposo de la neurona sensorial y un incremento en la conductancia de la membrana en reposo. Este último efecto se observa como una disminución del tamaño de la respuesta de voltaje (V_m) frente a una serie de pulsos de corrientes de hiperpolarización (I_m) aportados a través de un microelectrodo.

C. Registros de zona de los canales K^+ de tipo S y su regulación por la FMRFamida. **1.** La aplicación de FMRFamida al baño incrementa la apertura de los canales de tipo S en los parches adheridos a células. **2.** La aplicación de 12-HPETE al baño también aumenta la apertura de los canales de tipo S en parches externos acelulares. Tanto la FMRFamida como el 12-HPETE incrementan el período de tiempo que permanece abierto un canal individual sin aumentar el número total de canales activos en la membrana.

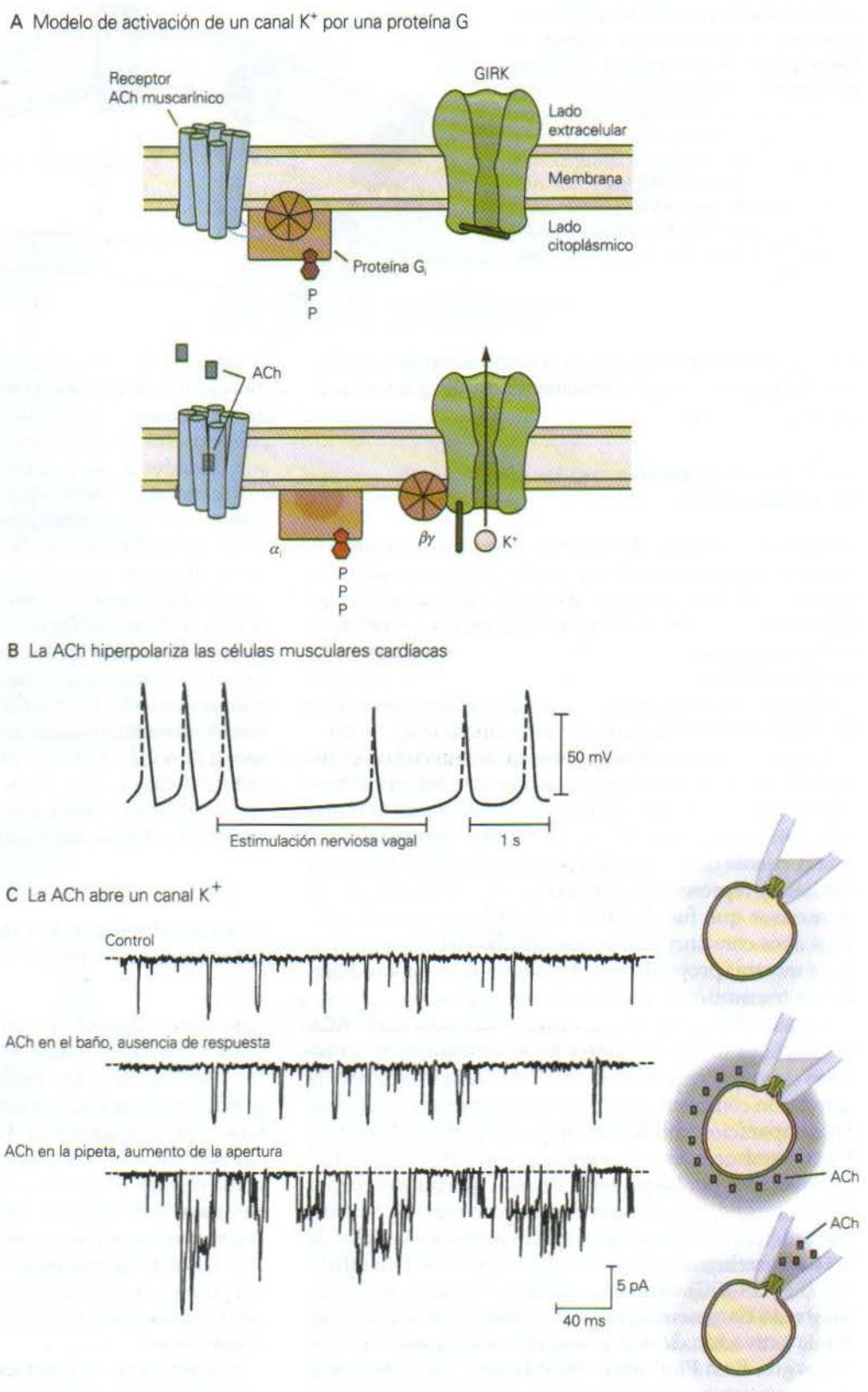


Figura 13-15. Las proteínas G pueden abrir directamente los canales iónicos sin utilizar segundos mensajeros.

A. El canal K^+ acoplado a la proteína G y con rectificación hacia dentro (GIRK) es activado por la ACh cuando actúa sobre un receptor muscarínico. La proteína G_i no está acoplada a un efector que dé origen a un segundo mensajero sino que, en vez de ello, actúa directamente sobre el canal iónico. Se considera que las subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G_i se unen a una región en el dominio citoplásmico del canal, provocando su apertura.

B. La acetilcolina, al actuar sobre receptores metabotrópicos, hiperpolariza las células musculares cardíacas al activar los canales GIRK. Este mecanismo facilita la disminución de la frecuencia cardíaca.

C. Tres registros de canal único demuestran que la activación de los canales GIRK no implica un segundo mensajero de difusión libre. La aplicación de ACh en la solución de baño (por fuera de la pipeta) no activa los canales en el parche de membrana bajo la pipeta (véase el registro del medio). La ACh debe estar en la pipeta del parche para activar el canal (registro inferior). (En este experimento, la pipeta del parche contenía una gran concentración de K^+, de manera que la apertura de los canales de K^+ genere una corriente de entrada que aparece como una deflexión hacia abajo.)

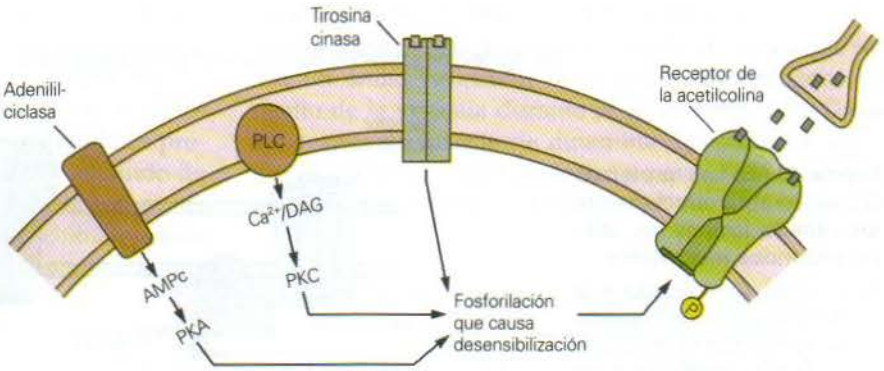


Figura 13-16. La activación de la cascada del AMPc a través de diversos receptores metabotrópicos induce la fosforilación de un receptor diferente, el receptor-canal de ACh. La fosforilación provoca que el receptor ACh responda de manera menos eficaz a la ACh, un proceso que se denomina desensibilización. La fosforilación del receptor ACh también puede deberse a la acción de la proteína cinasa C (PKC) y de una tirosina cinasa. (Adaptado de Huganir y Greengard, 1990.)

rona proporciona el lugar para la integración de las señales eléctricas (véase la exposición acerca de la interferencia, más adelante).

Las proteínas G pueden regular directamente los canales iónicos

Aunque los sistemas de segundo mensajero alteran con frecuencia la actividad de los canales iónicos mediante la fosforilación de la proteína del canal, ésta no es la única manera con que los receptores metabotrópicos influyen en los canales iónicos. Las proteínas G pueden actuar directamente sobre un canal iónico induciendo su apertura o su cierre sin la intervención de un segundo mensajero de difusión libre o de una proteína cinasa (Fig. 13-15).

La activación de los receptores muscarínicos en el corazón y en ciertas neuronas produce una hiperpolarización mediada por la acción directa de una proteína G que abre un canal para el K^+. La activación muscarínica de esta corriente de K^+ contribuye a disminuir la frecuencia cardíaca y representa la primera acción reguladora de un transmisor que fue descrita. No obstante, durante muchos años constituyó un rompecabezas debido a que parecía mostrar propiedades de acciones directas e indirectas de transmisores mediadas por receptor.

Los estudios sobre la cronología de la activación ACh muscarínica de las corrientes de K^+ demostraron un retraso claro que requería más de 100 milisegundos para la activación completa. Aunque ésta es una velocidad lenta en comparación con las acciones de apertura directa de los transmisores, es más rápida que muchos de los efectos mediados por las proteína cinasas, que pueden tardar varios segundos. Los experimentos con registro de zona permitieron demostrar que la ACh activa los canales de K^+ sin el reclutamiento de un segundo mensajero difusible (Fig. 13-15C). Además, en otros estudios se ha demostrado claramente que las acciones de la ACh requieren la activación de una proteína G. Para conciliar estos hallazgos, Paul Pfaffinger, Bertil Hille y sus colaboradores propusieron que la ACh puede actuar a través de una proteína G que se acopla directamente al canal de K^+, de manera que el canal de K^+ actuaría como el efector para la proteína G. David Clapham y sus colaboradores pudieron demostrar esta acción utilizando proteínas G bioquímicamente purificadas. Sorprendentemente, la acción no está mediada por la subunidad α sino por las subunidades $\beta\gamma$ de la proteína G (véase la Fig. 13-15A).

El canal de K^+ activado por la ACh se denomina GIRK (canal de K^+ de rectificación hacia dentro regulado por la proteína G). Es un miembro de la familia de los canales de rectificación hacia dentro debido a que permiten pasar más fácilmente la corriente en la dirección de entrada que en la de salida. De la misma manera que otros miembros de la familia de los canales con rectificación hacia dentro, se parece a un canal de K^+ con apertura mediante voltaje truncado, en el sentido de que presenta dos regiones transmembranosas conectadas por un asa que se parece a la región P de los canales con apertura mediante voltaje (véase la Fig. 9-14). Las subunidades $\beta\gamma$ parecen actuar al unirse directamente a las regiones citoplásmicas de la proteína del canal GIRK.

Las vías de segundos mensajeros interaccionan entre sí

Los efectos reguladores de los diferentes sistemas de segundo mensajero, como los mediados directamente por las proteínas G y los mediados indirectamente por segundos mensajeros, se pueden ampliar a través de la interacción entre estas vías. Dicha interacción puede adoptar una de varias formas: acciones paralelas, acciones convergentes y acciones antagonistas. Las oportunidades para la interacción (también denominada *interferencia*) se producen en muchos lugares en los que convergen las vías de señal individuales. Por ejemplo, la convergencia puede ocurrir con la fosforilación de sustratos comunes como canales, receptores, enzimas o proteínas del citoesqueleto.

Un ejemplo es la regulación del receptor ACh nicotínico. Muchos receptores de transmisores poseen una propiedad denominada *desensibilización*, que consiste en la inactivación progresiva de un receptor debido a la pre-

sencia sostenida del transmisor. Por ejemplo, durante una aplicación prolongada de ACh, la corriente transportada por los canales-receptor de ACh nicotínico disminuye rápidamente al cabo de unos pocos segundos. Aunque el mecanismo de desensibilización del receptor ACh nicotínico no se ha dilucidado totalmente, la velocidad de desensibilización puede ser regulada por varias vías de segundo mensajero que activan proteína cinasas diferentes. Estas múltiples proteína cinasas causan la fosforilación del receptor ACh nicotínico en puntos concretos (Fig. 13-16).

Richard Huganir, Paul Greengard y sus colaboradores han demostrado que el receptor de ACh nicotínico es un sustrato para la PKA, la PKC y la tirosina cinasa. La PKA induce la fosforilación de las subunidades γ- y δ- del receptor ACh nicotínico. La PKC causa la fosforilación de las subunidades α- y δ-, y la tirosina cinasa fosforila las subunidades β-, γ- y δ-. En conjunto, tres cinasas diferentes fosforilan el receptor ACh en siete puntos distintos, todos los cuales se localizan en el asa citoplásmica principal de cada subunidad. No todas estas fosforilaciones tienen consecuencias funcionales conocidas, pero la fosforilación dependiente del AMPc de las subunidades γ- y δ-, así como la fosforilación inducida por la tirosina, incrementan la velocidad con la que se desensibiliza el receptor en respuesta a la ACh.

Otros tipos de interferencia están relacionados con acciones reguladoras antagonistas en las que una vía se opone o anula a otra vía diferente. El ejemplo clásico de regulación antagonista es la acción de los transmisores que activan la proteína G_i y que, por tanto, inhiben la producción de AMPc en respuesta a los transmisores que actúan a través de G_s. Nuestro grupo de investigación ya ha encontrado un segundo tipo de regulación antagonista en el cual la apertura del canal K^+ de tipo S está facilitada por la FMRFamida (actuando a través de la vía de la 12-lipooxigenasa) y dificultada por la serotonina (actuando a través del AMPc). A continuación, veremos un tercer tipo de interferencia antagonista que implica la regulación de la desfosforilación proteica por el segundo mensajero Ca^{2+}.

Las fosfatasas fosfoproteicas regulan los niveles de fosforilación

Las acciones sinápticas mediadas por la fosforilación son finalizadas por enzimas denominadas fosfatasas fosfoproteicas, que eliminan el grupo fosfato y generan de esta manera fosfato inorgánico (Fig. 13-17). Una clase de fosfatasas, las fosfatasas serina-treonina desfosforilan proteínas en residuos de serina o treonina y, por tanto, pueden corregir las acciones de la PKA, la PKC y la Ca^{2+}/calmodulina cinasa. Una segunda clase de fosfatasas, las fosfatasas proteicas fosfotirosina, desfosforilan proteínas en residuos de tirosina.

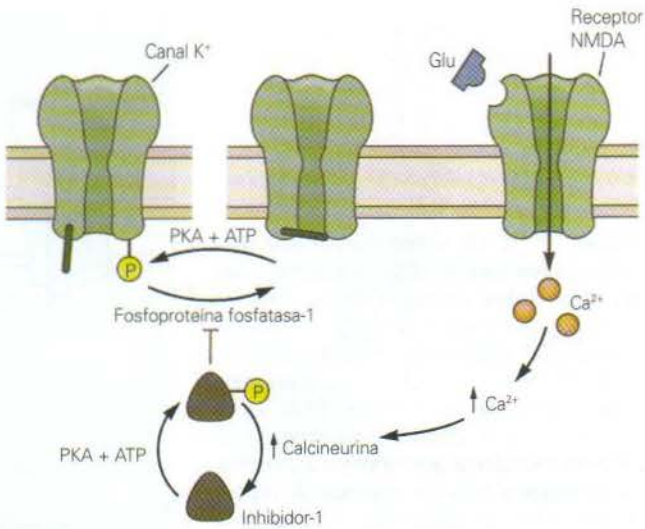


Figura 13-17. Las fosfatasas fosfoproteicas interrumpen las acciones de las proteína cinasas. Las direcciones directa e inversa de la fosforilación están controladas por proteína cinasas y por fosfatasas fosfoproteicas, respectivamente. La intensidad y la duración de la fosforilación se pueden controlar mediante la inhibición de la actividad de la fosfatasa a través de una proteína denominada inhibidor 1. La fosforilación del inhibidor 1 por la proteína cinasa dependiente del AMPc (PKA) reduce la actividad de la fosfatasa 1 fosfoproteica. La intensidad de la fosforilación del inhibidor-1 está controlada por la calcineurina, una fosfatasa activada por Ca^{2+} que desfosforila el inhibidor 1 en presencia de Ca^{2+} y de calmodulina. El calcio puede entrar en la célula mediante la activación del receptor glutamato de tipo NMDA. (Modificado de Halpain y cols., 1990.)

Las acciones de los neurotransmisores se consideraron inicialmente centradas en la activación de las proteína cinasas, mientras que las fosfoproteínas fosfatasas se consideraban enzimas domésticas que no estaban sometidas a regulación. Sin embargo, ahora sabemos que varias fosfatasas están muy reguladas. Una de las principales fosfatasas serina-treonina celulares, la fosfatasa-1, está bajo el control de una proteína reguladora denominada inhibidor 1 (Fig. 13-17). El inhibidor 1 se une a la fosfatasa 1 e inhibe su actividad. Sin embargo, esta acción se produce solamente después de que el inhibidor 1 ha sido fosforilado por la PKA. Por tanto, un incremento en el AMPc aumenta la tasa directa de fosforilación debido a la activación de la PKA y disminuye la tasa inversa de desfosforilación a causa de la inhibición de la actividad de la fosfatasa 1 (que se debe a la fosforilación del inhibidor 1). Éste constituye un mecanismo de retroalimentación positiva para el control de los niveles de fosforilación en las células.

Otro paso regulador lo proporciona la calcineurina, otra fosfatasa serina-treonina. Cuando es activada por el

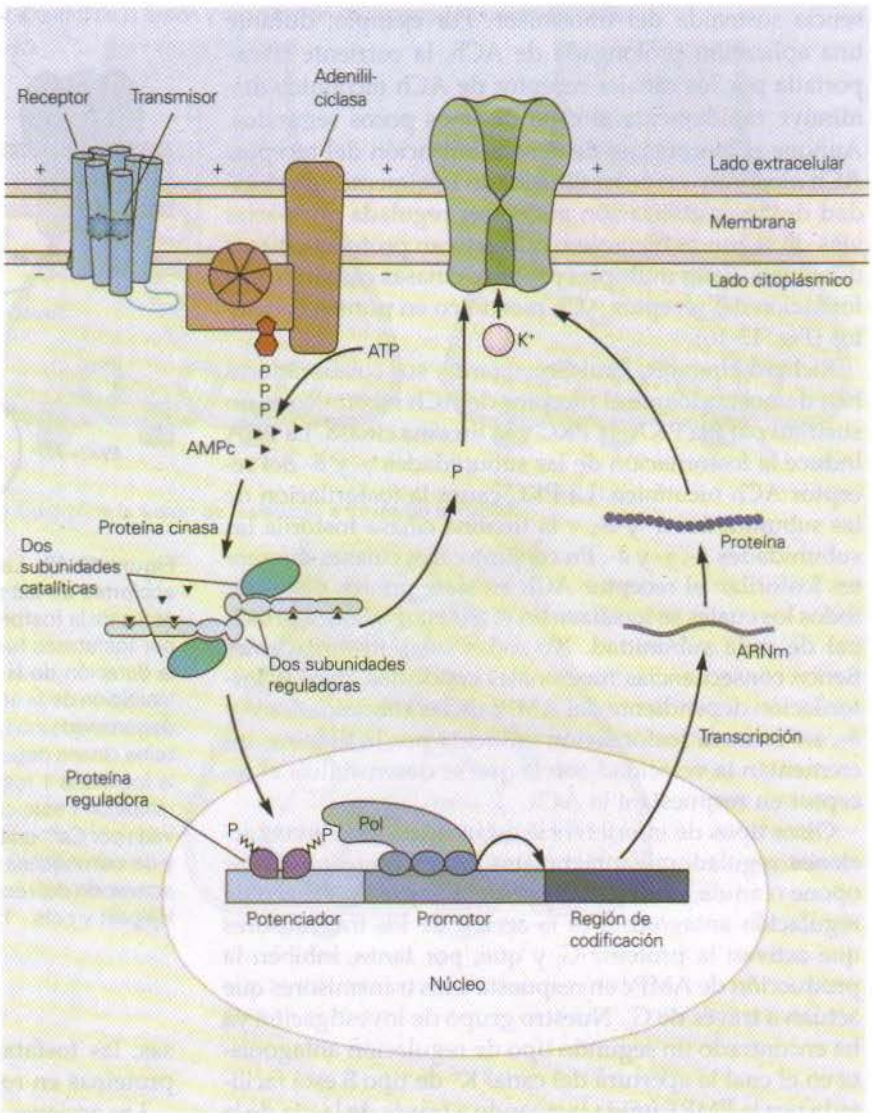


Figura 13-18. Un único transmisor químico puede ejercer efectos a corto o largo plazo sobre un canal iónico. En este ejemplo, una única exposición al transmisor activa el sistema de segundo mensajero AMPc que, a su vez, activa la proteína cinasa dependiente del AMPc (PKA). La cinasa fosforila un canal K^+ para producir un potencial sináptico que modifica la excitabilidad neuronal durante minutos. Al repetir la activación, el transmisor —actuando a través de la PKA— induce la fosforilación de una o más proteínas reguladoras transcripcionales que activan la expresión génica. La activación génica origina una proteína que produce un cierre más preciso del canal, así como modificaciones en la excitabilidad neuronal que duran días o semanas.

complejo Ca^{2+}/calmodulina, la calcineurina desfosforila el inhibidor 1 (haciendo que permanezca inactivo). Este complejo sistema permite que se establezcan potentes interacciones entre la entrada de Ca^{2+} y la fosforilación proteica. En las neuronas dopaminérgicas de los ganglios basales, la dopamina (que actúa a través de receptores metabotrópicos D1) activa la PKA que, a su vez, fosforila el inhibidor 1 (que en estas células se denomina DARPP-32). La inhibición resultante de la fosfatasa 1 induce una potenciación global de la fosforilación en la neurona. En estas células, el inhibidor 1 puede quedar desfosforilado cuando la calcineurina es activada por la entrada de Ca^{2+} a través de receptores glutamato de tipo NMDA, estimulando la actividad de la fosfatasa.

Como veremos más adelante (Capítulo 63), se considera que existe una cascada similar subyacente a la depresión mantenida de la transmisión sináptica en el hipocampo. En este caso, la entrada de Ca^{2+} a través de los receptores NMDA activa la calcineurina; esto induce la desfosforilación del inhibidor 1 incrementando la actividad de la fosfatasa 1 y disminuyendo la fosforilación en las neuronas del hipocampo.

Los segundos mensajeros pueden generar una transmisión sináptica con consecuencias duraderas

Hasta el momento, hemos considerado dos tipos de acciones sinápticas mediadas por procesos químicos. En uno de ellos, los transmisores actúan directamente sobre los canales del receptor postsináptico y, de esta manera, ejercen acciones sinápticas directas y rápidas que duran

milisegundos. En el otro, los transmisores actúan a través de segundos mensajeros para modificar canales iónicos y otras proteínas sustrato ejerciendo acciones sinápticas directas que duran segundos o minutos.

En un tercer tipo de acción sináptica, los transmisores actúan a través de segundos mensajeros para producir la fosforilación de proteínas transcripcionales y, por tanto, alteran la expresión génica de la célula (Fig. 13-18). De esta manera, las proteína cinasas activadas por segundos mensajeros no sólo pueden modificar las proteínas preexistentes sino que también pueden inducir la síntesis de nuevas proteínas al alterar la expresión génica. Este tercer tipo de acción sináptica puede causar otras modificaciones que duran días o incluso más tiempo. Estas modificaciones de larga duración son probablemente importantes para el desarrollo neuronal y para la memoria a largo plazo.

Finalmente, los transmisores pueden actuar a través de segundos mensajeros para estimular la síntesis local de proteínas en las espinas dendríticas de neuronas postsinápticas. Éste parece ser un mecanismo que contribuye a las modificaciones sinápticas específicas a largo plazo.

Resumen

Las señales entre las neuronas se producen a través de las interacciones de los neurotransmisores con tres clases distintas de receptores. A su vez, estos receptores tienen efectos en la célula postsináptica que muestran grandes diferencias en su mecanismo bioquímico, en la duración de su acción y en su función fisiológica. La activación de los receptores ionotrópicos abre directamente un canal iónico que forma parte de la macromolécula del receptor. Estos canales abiertos mediante el transmisor producen el tipo más rápido y más breve de acción sináptica, con una duración de sólo unos pocos milisegundos en promedio. Esta rápida transmisión sináptica gobierna la mayor parte de las acciones motoras y del procesamiento perceptivo en el sistema nervioso.

Los efectos duraderos de los transmisores están mediados por la activación de los receptores acoplados a la proteína G y de los receptores de tirosina cinasa. Los receptores acoplados a la proteína G son proteínas con siete segmentos transmembranosos que pertenecen a una gran superfamilia genética. Estos receptores actúan a través de la unión a proteínas fijadoras del nucleótido guanina (proteínas G), que activan cascadas de segundos mensajeros o alteran directamente la actividad del canal iónico. Los segundos mensajeros más importantes son el AMP cíclico y los productos de la hidrólisis de los fosfolípidos: IP_3, diacilglicerol y ácido araquidónico.

Muchas acciones de los segundos mensajeros dependen de la activación de proteína cinasas, que inducen la fosforilación de diversas proteínas celulares como canales iónicos, modificando su estado funcional. Estas acciones de los segundos mensajeros suelen durar entre segundos y minutos. Por tanto, no gobiernan conductas rápidas sino que sirven para regular la potencia y eficacia de la transmisión sináptica rápida al regular la liberación de transmisores, la sensibilidad de los receptores ionotrópicos o la excitabilidad eléctrica de la célula postsináptica.

Estas acciones están implicadas en los estados emocionales, en el estado de ánimo, en el despertar, y en ciertas formas sencillas de aprendizaje y memoria. Las acciones de los segundos mensajeros no sólo abren los canales iónicos, de la misma manera que los receptores abiertos mediante transmisor, sino que también pueden cerrar canales que normalmente están abiertos en ausencia de transmisor, disminuyendo la conductancia de membrana.

La forma duradera de la transmisión sináptica implica modificaciones en la transcripción génica; estas modificaciones pueden persistir durante días o semanas. Estas acciones de carácter más permanente parecen implicar a muchos de los mismos tipos de receptores y de vías de segundo mensajero que participan en las acciones reguladoras a corto plazo de los transmisores. Sin embargo, pueden requerir la estimulación repetida y una acción más prolongada de los segundos mensajeros. Como veremos en el Capítulo 63, la activación sinápticamente inducida de la expresión génica es esencial para el almacenamiento de la memoria a largo plazo.

Steven A. Siegelbaum
James H. Schwartz
Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Gilman AG. 1995. Nobel lecture. G proteins and regulation of adenylyl cyclase. Biosci Rep 15(2):65-97.

Hille B. 1994. Modulation of ion-channel function by G-protein-coupled receptors. Trends Neurosci 17:531-536.

Huganir RL, Greengard P. 1990. Regulation of neurotransmitter receptor desensitization by protein phosphorylation. Neuron 5:555-567.

Levitan IB. 1994. Modulation of ion channels by protein phosphorylation and dephosphorylation. Annu Rev Physiol 56:193-212.

Levitan IB, Kaczmarek LK. 1987. *Neuromodulation: The Biochemical Control of Neuronal Excitability*. New York: Oxford Univ. Press.

Marrion NV 1997. Control of M-current. Annu Rev Physiol 59:483-504.

Schulman H, Hyman SE, 1998, Intracellular Signallin. In Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Squire LR (eds). Fundamental Neuroscience. New York: Academic Press.

Schwartz JH. 1991. Arachadonic acid metabolism: potential for diverse signalling within the same neuron. Biochem Soc Trans 19:387-390.

Schwartz JH. 1993. Cognitive kinases. Proc Natl Acad Sci U S A 90:8310-8313.

Siegelbaum SA, Tsien RW. 1983. Modulation of gated ion channels as a mode of neurotransmitter action. Trends Neurosci 6:307-313.

Strader CD, Fong TM, Tota MR, Underwood D, Dixon RA. 1994. Structure and function of G protein-coupled receptors. Annu Rev Biochem 63:101-132.

Wickman KD, Clapham DE. 1995. G-protein regulation of ion channels. Curr Opin Neurobiol 5(3):278-285.

Referencias

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. 1994. *Molecular Biology of the Cell*, 3rd ed. New York: Garland.

Belardetti F, Kandel ER, Siegelbaum SA. 1987. Neuronal inhibition by the peptide FMRFamide involves opening of S K^+ channels. Nature 325:153-156.

Brown D. 1988. M-currents: an update. Trends Neurosci 11:294-299.

Butter N, Siegelbaum SA, Volterra A. 1989. Direct modulation of *Aplysia* S-K channel by a 12-lipoxygenase metabolite of arachidonic acid. Nature 342:553-555.

Chain DG, Casadio A, Schacher S, Hedge AN, Valbrun M, Yamamoto N, Goldberg AL, Bartsch D, Kandel ER, Schwartz JH. 1999. Mechanisms for generating the autonomous AMPc-dependent protein kinase required for long-term facilitation in *Aplysia*. Neuron: 22:147-156.

Colledge M, Scott JD. 1999. AKAPs: Structure to function, Trends Cell Biol. 9:216-221.

Comb M, Hyman SE, Goodman HM. 1987. Mechanisms of trans-synaptic regulation of gene expression. Trends Neurosci 10:473-478.

Edelman AM, Blumenthal DK, Krebs EG. 1987. Protein serine/threonine kinases. Annu Rev Biochem 56:567-613.

Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. 1993. Signalling by receptor tyrosine kinases. Annu Rev Biochem 62:453-481.

Francis SH, Corbin JD. 1994. Structure and function of cyclic nucleotide-dependent protein kinases. Annu Rev Physiol 56:237-272.

Frielle T, Kobilka B, Dohlman H, Caron MG, Lefkowitz RJ. 1989. The β-adrenergic receptor and other receptors coupled to guanine nucleotide regulatory proteins. In: S Chien (ed). *Molecular Biology in Physiology*, pp. 79-91. New York: Raven.

Greenberg SM, Castellucci VF, Bayley H, Schwartz JH. 1987. A molecular mechanism for long-term sensitization in *Aplysia*. Nature 329:62-65

Halpain S, Girault JA, Greengard P. 1990. Activation of NMDA receptors induces dephosphorylation of DARPP-32 in rat striatal slices. Nature 343:369-372.

Hanson PI, Schulman H. 1992. Neuronal Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinases. Annu Rev Biochem 61: 559-601.

Logothetis DE, Kurachi Y, Galper J, Neer EJ, Clapham DE. 1987. The βγ subunits of GTP-binding proteins activate the muscarinic K^+ channel in heart. Nature 325:321-326.

Majerus PW. 1992. Inositol phosphate biochemistry. Annu Rev Biochem 61:225-250.

Murphy RC, Fitzpatrick FA (eds). 1990. Arachidonate related lipid mediators. Methods Enzymol 187:1-683.

Needleman P, Turk J, Jakschik BA, Morrison AR, Lefkowith JB. 1986. Arachidonic acid metabolism. Annu Rev Biochem 55:69-102.

Pfaffinger PJ, Martin JM, Hunter DD, Nathanson NM, Hille B. 1985. GTP-binding proteins couple cardiac muscarinic receptors to a K channel. Nature 317:536-538.

Piomelli D, Volterra A, Dale N, Siegelbaum SA, Kandel ER, Schwartz JH, Belardetti F. 1987. Lipoxygenase metabolites of arachidonic acid as second messengers for presynaptic inhibition of *Aplysia* sensory cells. Nature 328:38-43.

Schwartz JH, Greenberg SM. 1987. Molecular mechanism for memory: second messenger-induced modifications of protein kinases in nerve cells. Ann Rev Neurosci 10:459-476.

Siegel GJ, Agranoff SW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1994. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects*, 5th ed. New York: Raven-Press.

Siegelbaum SA, Camardo JS, Kandel ER. 1982. Serotonin and cyclic AMP close single K^+ channels in *Alysia* sensory neurones. Nature 299:413-417.

Soejima M, Noma A. 1984. Mode of regulation of the ACh-sensitive K-channel by the muscarinic receptor in rabbit atrial cells. Pflugers Arch 400:424-431.

Steel, DJ, Tieman TL, Schwartz JH, Feinmark SJ. 1997. Identification of an 8-lipoxygenase pathway in neurons of *Aplysia*. J Biol Chem 272:18673-18681.

Tanaka C, Nishizuka Y. 1994. The protein kinase C family for neuronal signaling. Annu Rev Neurosci 17:551-567.

14

Liberación de transmisores

La liberación de transmisores está regulada por la despolarización de la terminal presináptica

La liberación de transmisores está desencadenada por la entrada de calcio

Los transmisores se liberan en unidades cuánticas

Los transmisores se almacenan en las vesículas sinápticas y son liberados por ellas

Las vesículas sinápticas liberan el transmisor mediante exocitosis

La exocitosis implica la formación de un poro de fusión

Las vesículas sinápticas son recicladas

En la liberación vesicular de transmisores están implicadas diversas proteínas

La cantidad de transmisor liberado puede ser regulada por la regulación de la cantidad de calcio que entra durante el potencial de acción

Los mecanismos celulares intrínsecos regulan la concentración de calcio libre

Las sinapsis axo-axonales en las terminales presinápticas regulan el calcio libre intracelular

Resumen

ALGUNAS DE LAS CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES de la función cerebral, como el aprendizaje y la memoria, parecen deberse a las propiedades elementales de las sinapsis químicas. El rasgo característico de estas sinapsis es que los potenciales de acción en las terminales presinápticas inducen la liberación de transmisores químicos. En los tres últimos capítulos hemos visto cómo los receptores postsinápticos de estos transmisores controlan los canales iónicos que generan el potencial postsináptico. Ahora centraremos nuestra atención en la célula presináptica para considerar cómo los fenómenos eléctricos en la terminal se acoplan a la secreción de neurotransmisores. En el siguiente capítulo estudiaremos las características químicas de los propios neurotransmisores.

La liberación de transmisores está regulada por la despolarización de la terminal presináptica

¿Cómo un potencial de acción en la célula presináptica induce la liberación del transmisor? La importancia de la despolarización en la membrana presináptica fue demostrada por Bernard Katz y Ricardo Miledi al utilizar la sinapsis gigante del calamar. Esta sinapsis tiene un tamaño suficiente para permitir la inserción de dos electrodos en la terminal presináptica (uno para estimulación y otro para registro), así como un electrodo en la célula postsináptica para el registro del potencial sináptico, que proporciona un índice de la liberación del transmisor.

Normalmente, la célula presináptica genera un potencial de acción con una amplitud de 110 mV, lo que induce la liberación del transmisor y la generación de un intenso potencial sináptico en la célula postsináptica. El potencial de acción se debe a la entrada de Na^+ y a la salida de K^+ a través de canales sensibles al voltaje. Katz y Miledi observaron que cuando los canales de Na^+ sensibles al voltaje se bloqueaban por la aplicación de tetrodotoxina, los sucesivos potenciales de acción presinápticos se hacían progresivamente más pequeños debido al bloqueo progresivo de los canales del Na^+ durante el inicio del efecto de la tetrodotoxina. El potencial postsináptico se reduce en la misma cuantía. Cuando el bloqueo del canal del Na^+ es tan intenso como para reducir la amplitud del pico presináptico por debajo de 40 mV, desaparece por completo el potencial sináptico (Fig. 14-1B). Por tanto, la liberación del transmisor (medida según el

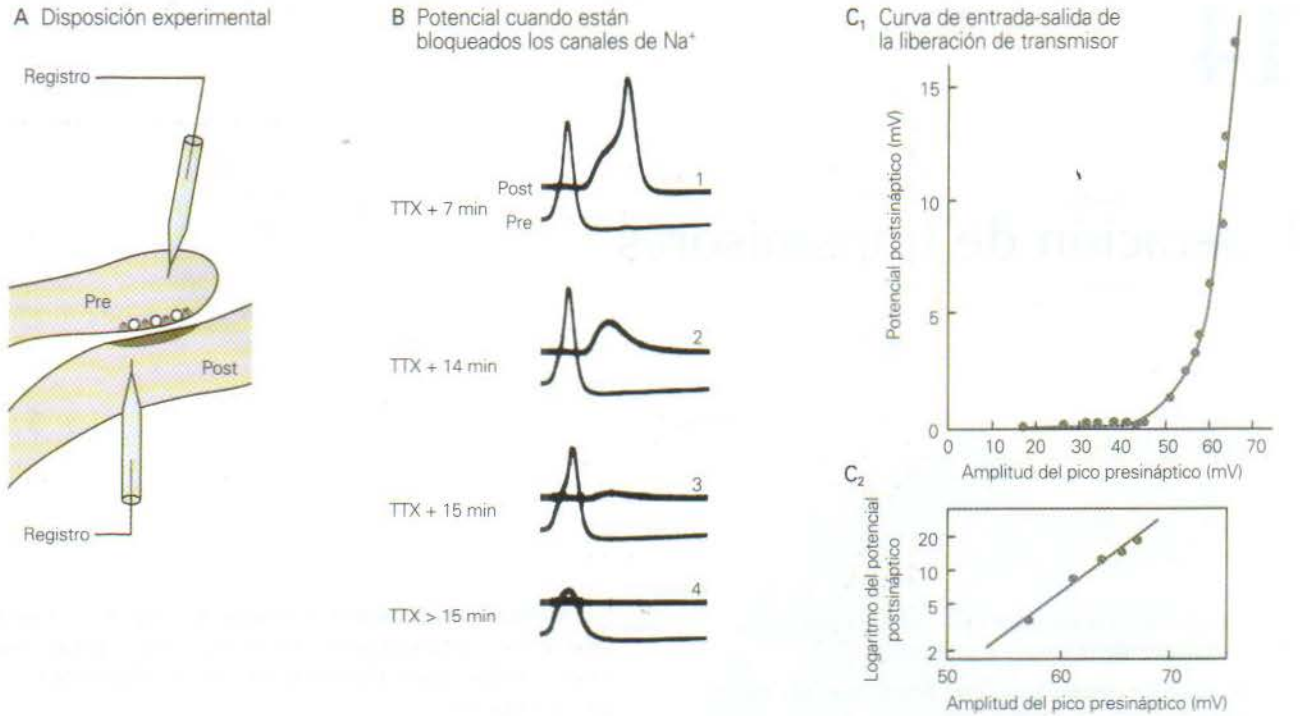


Figura 14-1. La contribución de los canales de Na^+ sensibles al voltaje a la liberación del transmisor se comprueba mediante el bloqueo de los canales y la medición de la amplitud del potencial de acción presináptico, así como del potencial postsináptico resultante. (Adaptado de Katz y Miledi, 1967a.)

A. Los electrodos de registro se insertan en las fibras pre y postsinápticas de la sinapsis gigante en el ganglio estrellado del calamar.

B. Se añade tetrodotoxina (**TTX**) a la solución que baña la célula con objeto de bloquear los canales de Na^+ sensibles al voltaje. Se produce una disminución gradual de la amplitud de los potenciales de acción presináptico y postsináptico. Al cabo de 7 minutos, el potencial de acción presináptico todavía puede generar un potencial sináptico supraliminar que inicia un potencial de acción en la célula postsináptica (**1**). Al cabo de 14 ó 15 minutos, el pico presináptico se hace gradualmente más pequeño y genera potenciales de acción más pequeños (**2** y **3**). Cuando el pico presináptico se reduce a 40 mV o menos, es incapaz de producir un potencial sináptico (**4**).

C. Se puede inferir una curva entrada-salida para la liberación de transmisor a partir de la dependencia de la amplitud del potencial sináptico respecto a la amplitud del potencial de acción presináptico. Esta curva se obtiene al estimular el nervio presináptico dado que los canales de Na^+ para el potencial de acción presináptico son bloqueados progresivamente. **1.** Es necesaria una despolarización presináptica de 40 mV para producir un potencial sináptico. Más allá de este umbral existe un incremento progresivo de la amplitud del potencial sináptico en respuesta a pequeñas modificaciones de la amplitud del potencial presináptico. **2.** La gráfica semilogarítmica de los datos en la curva entrada-salida demuestra que la relación entre el pico presináptico y el potencial postsináptico es logarítmica. Un incremento de 10 mV en el pico presináptico produce un aumento de 10 veces en el potencial sináptico.

tamaño del potencial postsináptico) muestra una dependencia clara de la despolarización presináptica.

¿Cómo la despolarización de la membrana induce la liberación del transmisor? Una posibilidad, sugerida por el experimento que acabamos de citar, es que la entrada de Na^+ puede ser el factor esencial. Sin embargo, Katz y Miledi demostraron que esta entrada de Na^+ no es necesaria. Manteniendo los canales del Na^+ totalmente bloqueados por la tetrodotoxina, Katz y Miledi produjeron directamente la despolarización de la membrana presináptica al pasar una corriente de despolarización a través del segundo microelectrodo intracelular. Por encima de un umbral de aproximadamente 40 mV desde el potencial de reposo, se liberan cantidades progresivamente mayores de transmisor (a juzgar por el aspecto y la amplitud del potencial postsináptico). En el intervalo de despolarización con el que se produce la liberación del transmisor químico (40-70 mV por encima del nivel de reposo), un incremento de 10 mV en la despolarización provoca un aumento de 10 veces en la liberación del transmisor. Por tanto, las terminales presinápticas pueden liberar transmisor sin necesidad de que entre Na^+. La entrada de Na^+ sólo es importante porque despolariza la membrana en grado suficiente como para generar el potencial de acción necesario para la liberación del transmisor.

¿Podría la salida de K^+ a través de canales sensibles al voltaje y desencadenada por el potencial de acción ser la responsable de la liberación del transmisor? Para estudiar la contribución de la salida de K^+ a la liberación del transmisor, Katz y Miledi bloquearon los canales

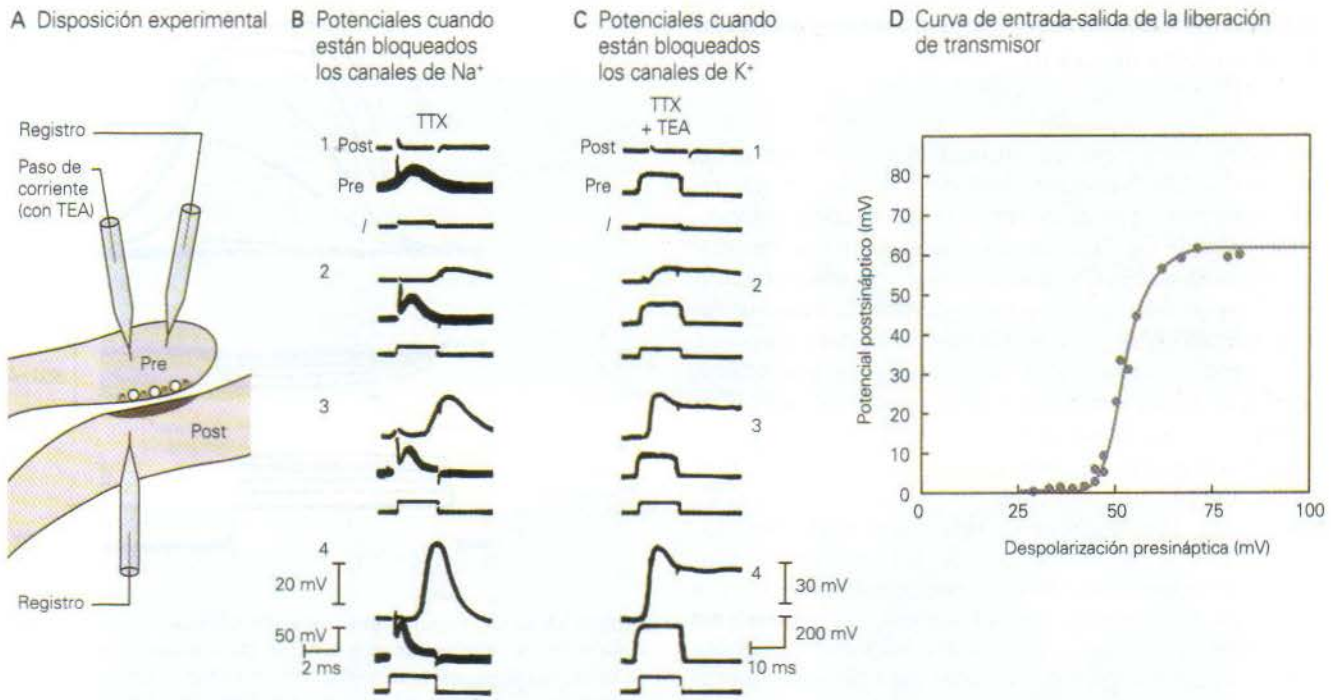


Figura 14-2. El bloqueo de los canales Na^+ y K^+ sensibles al voltaje en las terminales presinápticas modifica la amplitud y la duración del potencial de acción presináptico, así como el potencial postsináptico resultante, pero no bloquea la liberación del transmisor. (Adaptado de Katz y Miledi, 1967a.)

A. La disposición experimental es el mismo que en la Figura 14-1, excepto porque en la célula presináptica se ha introducido un electrodo con paso de corriente. (**TEA** = tetraetilamonio.)

B. Los canales Na^+ sensibles al voltaje quedan completamente bloqueados al añadir tetrodotoxina (**TTX**) a la solución que baña la célula. Cada grupo de tres curvas representa (de abajo hacia arriba) el pulso de corriente de despolarización inyectado en la terminal presináptica (***I***), el potencial resultante en la terminal presináptica (**Pre**) y el potencial postsináptico generado como resultado de la liberación de transmisor en la célula postsináptica (**Post**). Se aplican pulsos de corriente progresivamente más intensos para producir una despolarización proporcionalmente mayor en la terminal presináptica (**2-4**). Estas despolarizaciones presinápticas causan potenciales postsinápticos incluso en ausencia de flujo de Na^+. Cuanto mayor es la despolarización presináptica mayor es el potencial postsináptico, lo que indica que el potencial de membrana ejerce un control directo sobre la liberación de transmisor. Las despolarizaciones presinápticas no se mantienen durante toda la duración del pulso de corriente de despolarización debido al retraso en la activación de los canales K^+ sensibles al voltaje, que provoca la repolarización.

C. Después de que los canales Na^+ sensibles al voltaje correspondientes al potencial de acción han sido bloqueados, se inyecta tetraetilamonio (**TEA**) en la terminal presináptica para bloquear también los canales K^+ sensibles al voltaje. Cada grupo de tres curvas representa el pulso de corriente, el potencial presináptico y el potencial postsináptico, igual que en el punto **B.** Como los canales K^+ presinápticos están bloqueados, la despolarización presináptica se mantiene durante todo el pulso de corriente. Las despolarizaciones presinápticas intensas y persistentes producen grandes potenciales postsinápticos mantenidos (**2-4**). Esto indica que para la liberación efectiva de transmisor no son necesarios los canales de Na^+ ni los canales de K^+.

D. El bloqueo de los canales de Na^+ y K^+ permite la medición de una curva de entrada-salida más completa que la de la Figura 14-1. Además de la parte gradual de la curva, se observa ahora una meseta. Por tanto, más allá de cierto nivel de despolarización presináptica, la despolarización no induce una liberación adicional de transmisor. El nivel inicial del potencial de membrana presináptico era de −70 mV.

del K^+ sensibles al voltaje utilizando tetraetilamonio al mismo tiempo que bloquearon los canales del Na^+ sensibles al voltaje con tetrodotoxina. Después, estos investigadores pasaron una corriente de despolarización a través de las terminales presinápticas y observaron que aún así los potenciales postsinápticos eran de tamaño normal, lo que indicaba que la liberación del transmisor era normal (Fig. 14-2). En efecto, en las condiciones de este experimento, el potencial presináptico se mantiene durante todo el pulso de corriente debido a que está bloqueada la corriente de K^+ que normalmente repolariza la membrana presináptica. El resultado es que se mantiene la liberación del transmisor (Fig. 14-2C). Los incrementos del potencial presináptico por encima de un límite superior no aumentan adicionalmente el potencial postsináptico (Fig. 14-2D). Por tanto, para la liberación del transmisor no es necesario el flujo de Na^+ ni de K^+.

La liberación de transmisores está desencadenada por la entrada de calcio

Más tarde, Katz y Miledi dirigieron su atención a los iones Ca^{2+}. Anteriormente, José del Castillo y Katz habían observado que el incremento de la concentración extracelular de Ca^{2+} aumentaba la liberación del transmisor, mientras que la disminución de dicha concentración reducía y, en última instancia bloqueaba, la transmisión sináptica. Sin embargo, como la liberación del transmisor es un proceso intracelular, estos hallazgos implicaban que el Ca^{2+} se debe introducir en la célula para influir en la liberación del transmisor.

Los trabajos previos sobre el axón gigante del calamar habían identificado una clase de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje. Dado que existe una fuerza electromecánica muy intensa para la entrada del Ca^{2+} y a que la concentración extracelular de Ca^{2+} es normalmente 4 veces mayor que la concentración intracelular, la apertura de los canales de Ca^{2+} daría lugar a una importante entrada de Ca^{2+}. Sin embargo, estos canales del Ca^{2+} están distribuidos de manera dispersa a lo largo del axón principal. Katz y Miledi propusieron que los canales del Ca^{2+} podrían ser mucho más abundantes en la terminal presináptica y que el Ca^{2+} podría tener una función doble: como transportador de la carga de despolarización durante el potencial de acción (igual que el Na^+) y como señal especial portadora de información relativa a las modificaciones en el potencial de membrana dirigida a los mecanismos intracelulares responsables de la liberación del transmisor.

La pruebas directas de la presencia de una corriente de Ca^{2+} a través de canales sensibles al voltaje en la terminal presináptica del calamar fueron aportadas por Rodolfo Llinás y colaboradores. Mediante un microelectrodo con pinza de voltaje, Llinás produjo la despolarización de la terminal al mismo tiempo que bloqueaba los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje mediante tetrodotoxina y tetraetilamonio, respectivamente. Este investigador observó que las despolarizaciones progresivas activaban una corriente de entrada de Ca^{2+} gradual que, a su vez, inducían la liberación gradual del transmisor (Fig. 14-3). La corriente de Ca^{2+} es gradual porque los canales Ca^{2+} poseen puertas de activación dependientes del voltaje, de la misma forma que los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje. Los canales de Ca^{2+} en las terminales del calamar son, sin embargo, diferentes de los canales de Na^+ debido a que no se inactivan rápidamente sino que permanecen abiertos mientras dura la despolarización presináptica. Una característica sorprendente de la liberación de transmisores en todas las sinapsis es su dependencia clara y no lineal de la entrada de Ca^{2+}, de manera que un incremento de dos veces en la entrada de Ca^{2+} puede aumentar la liberación de transmisor hasta en 16 veces. Esta relación indica que en algún punto, en el denominado *sensor de calcio*, es necesaria la unión de hasta cuatro iones Ca^{2+} para que se produzca la liberación del transmisor.

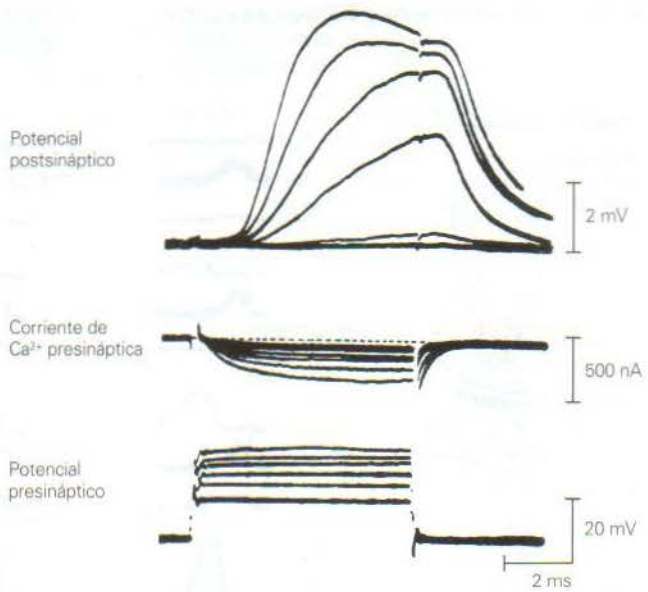


Figura 14-3. Un experimento sencillo demuestra que la liberación de transmisor es una función de la entrada de Ca^{2+} en la terminal presináptica. Los canales de Na^+ y K^+ sensibles al voltaje de la sinapsis gigante del calamar son bloqueados con tetrodotoxina y tetraetilamonio. La terminal presináptica se pinza mediante voltaje y el potencial de membrana se gradúa en seis niveles diferentes de despolarización (**trazados inferiores**). La cantidad de corriente de entrada de Ca^{2+} presináptica (**trazados centrales**) que acompaña a la despolarización se correlaciona con la amplitud del potencial postsináptico resultante (**trazados superiores**). Esto se debe a que la cantidad de corriente de Ca^{2+} que atraviesa los canales sensibles al voltaje determina la cantidad de transmisor liberado que, a su vez, determina el tamaño del potencial postsináptico. La muesca que se observa en el trazado del potencial postsináptico es un artefacto que se debe al apagado del potencial presináptico. (Adaptado de Llinás y Heuser, 1977.)

Incluso en la terminal axonal, las corrientes de Ca^{2+} son pequeñas y normalmente están enmascaradas por las corrientes de Na^+ y de K^+, que son 10-20 veces mayores. Sin embargo, en la región de la zona activa (el punto en el que se libera el transmisor) la entrada de Ca^{2+} es 10 veces mayor que en otras zonas de la terminal. Esta localización es compatible con la distribución de las partículas intramembranosas que se observan en las imágenes ultraestructurales por congelación-fractura y se considera que representan los canales del Ca^{2+} (véase la Fig. 14-7 en el Recuadro 14-2).

La localización de los canales del Ca^{2+} en las zonas activas proporciona una gran concentración local de Ca^{2+} en el punto de liberación del transmisor durante el potencial de acción. En efecto, durante un potencial de acción la concentración de Ca^{2+} en la zona activa puede aumentar más de mil veces (hasta aproximadamente

100 μM) en unos pocos cientos de microsegundos. Este incremento rápido y de gran intensidad es necesario para la liberación sincrónica rápida del transmisor. Se supone que el sensor del calcio responsable de la rápida liberación del transmisor tiene una afinidad baja por el Ca^{2+}. Para iniciar la liberación es necesaria una cantidad de 50-100 μM de Ca^{2+} intracelular, mientras que para muchas reacciones enzimáticas sólo es necesaria una cantidad de aproximadamente 1 μM de Ca^{2+}. Debido a la baja afinidad del sensor del calcio, la liberación sólo tiene lugar en una estrecha región que rodea el orificio intracelular del canal del Ca^{2+}, puesto que es el único lugar en el que la concentración de Ca^{2+} es suficiente para iniciar esta liberación. El requisito de una gran concentración de Ca^{2+} también garantiza que la liberación se interrumpe rápidamente tras la repolarización. Una vez que se cierran los canales del Ca^{2+}, la gran concentración local de Ca^{2+} desaparece rápidamente (en 1 milisegundo) por difusión.

Los canales del calcio se abren más lentamente que los del Na^+ y, por tanto, la entrada de Ca^{2+} no se produce hasta que el potencial de acción en la célula presináptica se empieza a repolarizar (Fig. 14-4). El retraso que es característico en la transmisión sináptica química —el tiempo que transcurre desde el inicio del potencial de acción en las terminales presinápticas hasta el inicio del potencial postsináptico— se debe en gran medida al tiempo que necesitan los canales del Ca^{2+} para su apertura en respuesta a la despolarización. Sin embargo, dado que los canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje se localizan muy cerca de los puntos de liberación del transmisor, el Ca^{2+} sólo necesita una difusión a corta distancia ¡lo que permite que la liberación del transmisor se produzca al cabo de sólo 0.2 milisegundos de la entrada del Ca^{2+}!

Como veremos más adelante en este capítulo, la duración del potencial de acción es un factor determinante importante de la cantidad de Ca^{2+} que fluye hacia la terminal. Si el potencial de acción es prolongado, fluye más Ca^{2+} al interior de la célula y, por tanto, se libera una cantidad mayor de transmisor generando un potencial postsináptico mayor.

Existen canales del calcio en todas las células nerviosas y también en células que no pertenecen al sistema nervioso, como las células musculares esqueléticas y cardíacas, en las que estos canales son importantes para el acoplamiento excitación-contracción, y las células endocrinas, en las que estos canales median la liberación de hormonas. Existen muchos tipos de canales para el Ca^{2+} —denominados L, P/Q, N, R y T— con propiedades biofísicas y farmacológicas específicas y con funciones fisiológicas diferentes. Las propiedades específicas de estos tipos de canales están determinadas por la identidad de su subunidad formadora de poro (denominada subunidad $\alpha 1$) que está codificada por una familia de genes relacionados (Cuadro 14-1). Los canales del calcio también presentan subunidades asociadas

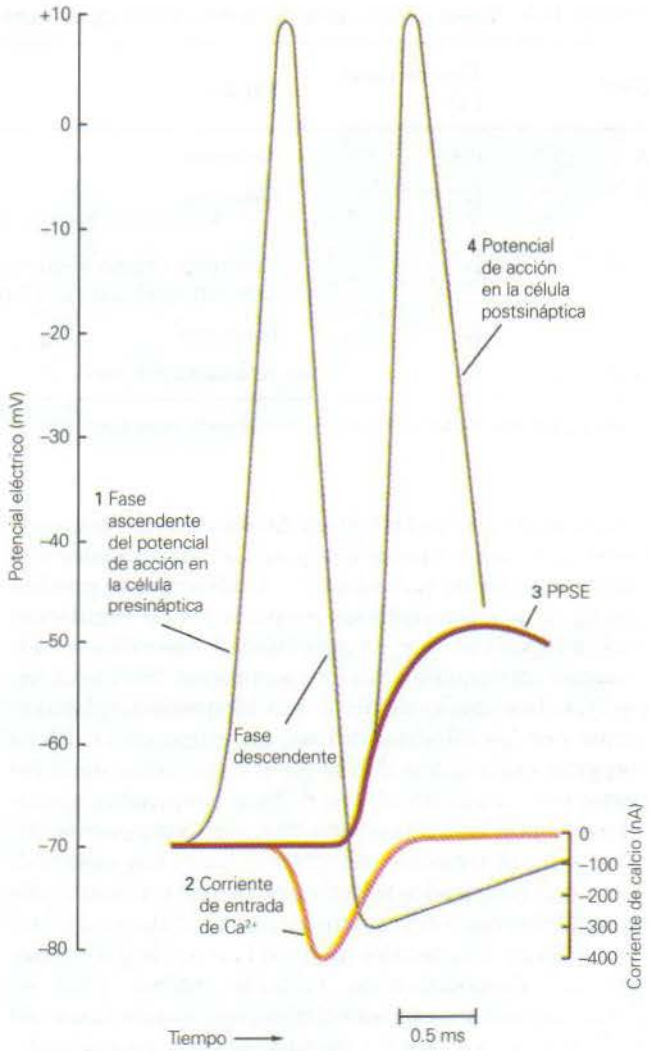


Figura 14-4. La evolución temporal de la entrada de Ca^{2+} en la célula presináptica determina el inicio de la transmisión sináptica. Un potencial de acción en la célula presináptica (**1**) hace que se abran los canales Ca^{2+} sensibles al voltaje y que se produzca una corriente de Ca^{2+} (**2**) hacia la terminal. (Se puede observar que la corriente de Ca^{2+} permanece activa durante la fase descendente del potencial de acción presináptico debido al retraso en la apertura de los canales de Ca^{2+}.) La entrada de Ca^{2+} inicia la liberación del neurotransmisor. La respuesta postsináptica al transmisor se produce al poco tiempo (**3**) y, si tiene una intensidad suficiente, inicia un potencial de acción en la célula postsináptica (**4**). (**PPSE** = potencial postsináptico excitador.) (Adaptado de Llinás, 1982.)

(denominadas $\alpha 2$, β, γ y δ) que modifican las propiedades del canal formado por las subunidades $\alpha 1$. Todas las subunidades $\alpha 1$ son homólogas con las subunidades α del canal de Na^+ sensible al voltaje, y están formadas por cuatro repeticiones de una región básica que contiene seis segmentos transmembranosos (incluido un sensor de voltaje S4) y por una región P que recubre el poro (véase la Fig. 9-14).

Cuadro 14-1. Bases moleculares de la diversidad de canales del calcio

Gen[1]	Tipo de canal Ca^{2+}	Tejido	Bloqueantes selectivos	Función
A	P/Q	Neuronas	ω-agatoxina (veneno de araña)	Liberación rápida
B	N	Neuronas	ω-conotoxina (veneno de caracol)	Liberación rápida
C/D/S	L	Neuronas, células endocrinas Corazón, músculo esquelético	Dihidropiridinas	Liberación lenta (Péptidos)
E	R	Neuronas	?	Liberación rápida
G/H	T	Neuronas, corazón	?	Excitabilidad

[1] Gen para el tipo formador de poro principal de la subunidad α1.

La mayor parte de las células del sistema nervioso contienen más de un tipo de canal de Ca^{2+}. Los canales formados a partir de subunidades α1 diferentes se pueden distinguir por sus distintas propiedades de regulación mediante voltaje, por su sensibilidad específica a bloqueantes farmacológicos y por su función fisiológica específica. Los *canales de tipo L* son bloqueados selectivamente por las dihidropiridinas, un grupo de fármacos con gran importancia clínica en el tratamiento de la hipertensión. Los *canales de tipo P/Q* son bloqueados selectivamente por la ω-aga-toxina IVA, un componente del veneno de la tarántula del género *Atrax*. Los *canales de tipo N* son bloqueados selectivamente por una toxina obtenida del veneno del caracol marino en cono, la ω-conotoxina GVIA. Los canales de tipos L, P/Q, N y R necesitan una despolarización bastante intensa para su activación (son necesarios voltajes positivos de hasta −40 a −20 mV) y, por tanto, a menudo se denominan *canales Ca^{2+} activados mediante voltaje elevado*. Por el contrario, los canales Ca^{2+} de tipo T son *canales Ca^{2+} activados mediante voltaje bajo* y se abren en respuesta a pequeñas despolarizaciones próximas al umbral para la generación de un potencial de acción (−60 a −40 mV). Como son activados por pequeñas modificaciones en el potencial de membrana, los canales de tipo T son útiles para controlar la excitabilidad durante el potencial de reposo y constituyen una fuente importante de la corriente excitadora que dirige la actividad rítmica de marcapasos de ciertas células tanto en el cerebro como en el corazón.

En las neuronas, la rápida liberación de transmisores convencionales asociada a la transmisión sináptica rápida está mediada por tres clases principales de canales Ca^{2+}: los canales de tipos P/Q, N y R. Los canales de tipo L no contribuyen a la liberación rápida del transmisor pero son importantes para la liberación lenta de neuropéptidos a partir de las neuronas, y de hormonas a partir de las células endocrinas. El hecho de que la entrada de Ca^{2+} a través de sólo ciertos tipos de canales Ca^{2+} permite controlar la liberación del transmisor se debe supuestamente a que estos canales están concentrados en las zonas activas. La localización de los canales Ca^{2+} de tipo N en las zonas activas se ha visualizado mediante ω-conotoxina marcada con fluoresceína en la unión neuromuscular del sapo (Fig. 14-5). Por el contrario, los canales de tipo L pueden estar excluidos de las zonas activas, lo que limita su participación a la transmisión sináptica lenta.

Los transmisores se liberan en unidades cuánticas

¿Cómo y dónde inicia la liberación la entrada de Ca^{2+}? Para responder a esta pregunta debemos considerar en primer lugar el mecanismo por el que se liberan las sustancias transmisoras. A pesar de que la liberación del transmisor sináptico parece uniformemente graduada, realmente el transmisor se libera en cantidades discretas denominadas *cuantos*. Cada cuanto de transmisor produce un potencial sináptico de tamaño fijo denominado *potencial sináptico cuántico*. El potencial postsináptico total está constituido por un número integral de respuestas cuánticas (Fig. 14-6). Los potenciales sinápticos aparecen como una escala uniformemente graduada en los registros porque cada potencial (o unidad) cuántico es demasiado pequeño en relación con el potencial total.

Paul Fatt y Bernard Katz obtuvieron la primera clave respecto a la naturaleza cuántica de la transmisión sináptica cuando realizaron registros de la sinapsis neuromuscular del sapo sin estimulación presináptica y observaron pequeños potenciales postsinápticos espontáneos de aproximadamente 0.5 mV. De la misma forma que los potenciales de placa motora provocados por estimulación nerviosa, estas pequeñas respuestas de despolarización eran mayores en la zona de contacto nervio-músculo y disminuían electrónicamente con la distancia (véase la Fig. 11-5). Desde entonces, se han obtenido resultados similares en el músculo y las neuronas del sistema nervioso central de mamíferos. Como los potenciales sinápticos en las sinapsis nervio-músculo de los vertebrados

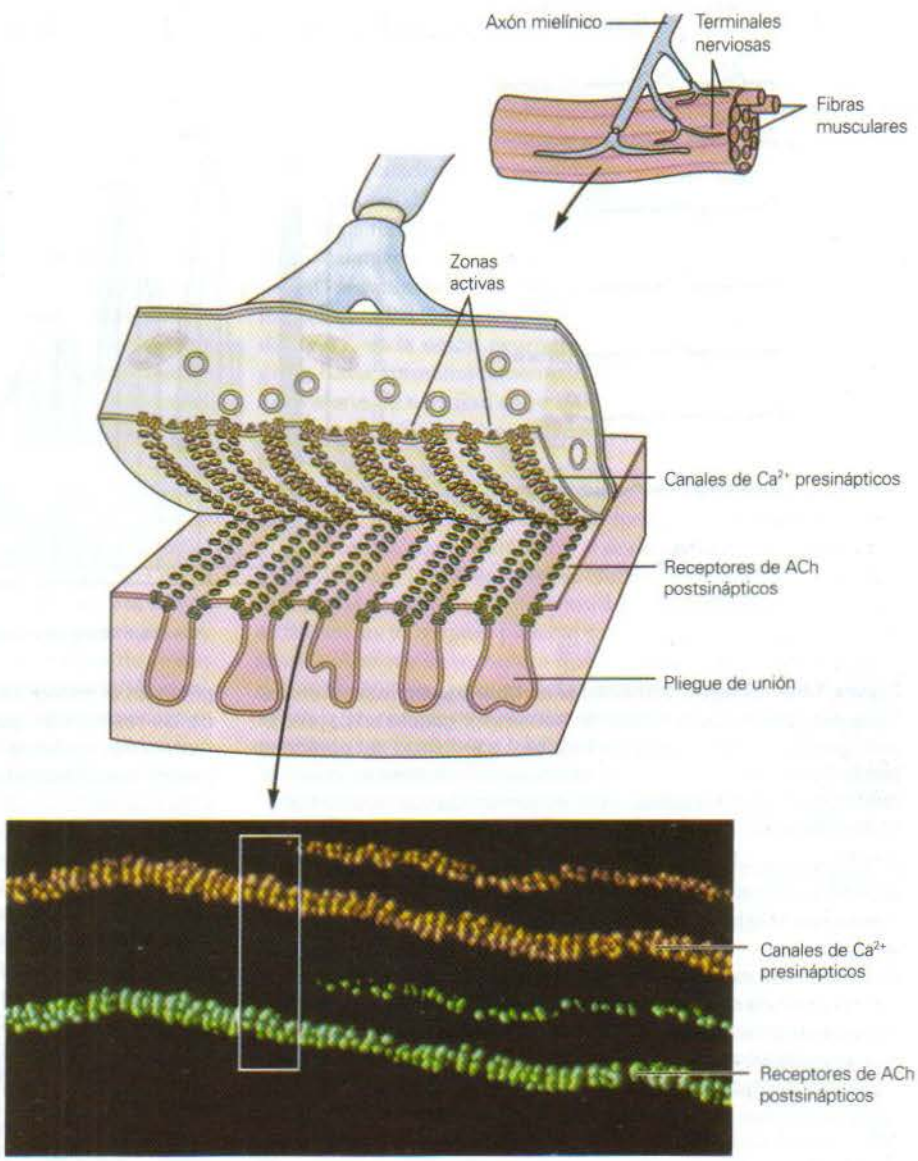


Figura 14-5. **Los canales del calcio se concentran en la unión neuromuscular en las regiones de la terminal nerviosa presináptica opuestas a los grupos de receptores de acetilcolina (ACh) en la membrana postsináptica.** La imagen de fluorescencia muestra los canales Ca^{2+} presinápticos en **rojo** tras el marcado con una toxina de caracol marino acoplada a rojo Tejas, que se une a los canales de Ca^{2+}. Los receptores ACh postsinápticos aparecen en **verde** por la α-bungarotoxina marcada con difluoruro de borondipirometano, que se une selectivamente a los receptores de ACh. Las dos imágenes aparecen normalmente superpuestas pero se han separado para poder diferenciar los colores. Los patrones de marcado con ambas sondas casi se corresponden con toda precisión, lo que indica que la zona activa de la neurona presináptica está casi perfectamente alineada con la membrana postsináptica, que contiene la mayor concentración de receptores de ACh. (Tomado de Robitaille y cols., 1990.)

se denominan potenciales de placa motora, Fatt y Katz denominaron a estos potenciales espontáneos *potenciales de placa motora en miniatura*.

La evolución temporal de los potenciales de placa motora en miniatura y los efectos de diferentes fármacos sobre los mismos son indistinguibles de las propiedades de los potenciales de placa motora provocados por la estimulación nerviosa. Puesto que la acetilcolina (ACh) es el transmisor en la sinapsis nervio-músculo, los potenciales de placa motora en miniatura —de la misma forma que los potenciales de placa motora— aumentan y se prolongan bajo la acción de la prostigmina, un fármaco que inhibe la hidrólisis de la ACh por la acetilcolinesterasa. De manera similar, los potenciales de placa motora en miniatura son reducidos y finalmente abolidos por los fármacos que bloquean el receptor de la ACh. En ausencia de estimulación, los potenciales de placa motora en miniatura aparecen con intervalos aleatorios; su secuencia puede aumentar por la despolarización de la terminal presináptica. Estos potenciales desaparecen si el nervio motor presináptico degenera, pero reaparecen cuando se forma una nueva sinapsis motora, lo que indica que estos fenómenos representan pequeñas cantidades de transmisor liberadas de manera continua a partir de la terminal nerviosa presináptica.

¿Qué podría explicar el tamaño fijo (aproximadamente, 0.5 mV) del potencial de placa motora en miniatura? Del Castillo y Katz fueron los primeros que estudiaron la posibilidad de que cada cuanto represente una respuesta fija como consecuencia de la apertura de un *único* canal-receptor ACh. Al aplicar pequeñas cantidades de ACh a la placa motora del músculo del sapo, estos investigadores

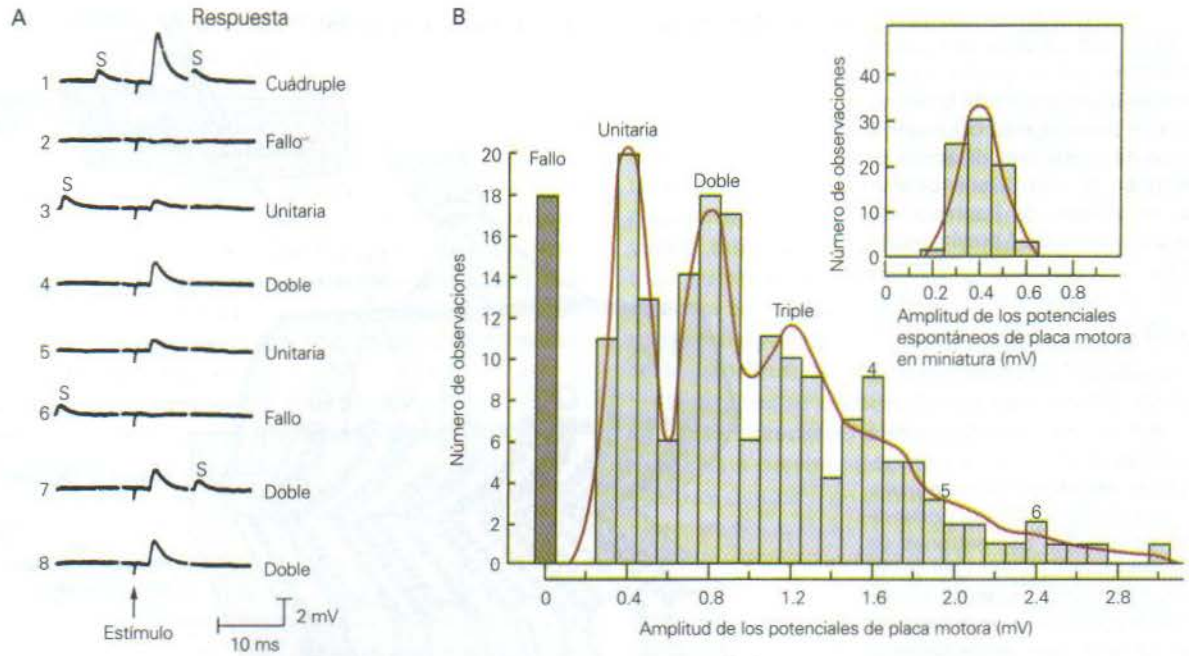


Figura 14-6. El neurotransmisor es liberado en incrementos fijos, o cuantos. Cada cuanto de transmisor genera un potencial postsináptico unitario de amplitud fija. La amplitud del potencial postsináptico provocado por la estimulación nerviosa es igual a la amplitud unitaria multiplicada por el número de cuantos de transmisor liberado.

A. Los registros intracelulares de una fibra muscular en la placa motora muestran la modificación postsináptica en el potencial cuando se aplican 8 estímulos consecutivos del mismo tamaño al nervio motor. Para reducir la salida de transmisor y mantener en un tamaño pequeño el potencial de la placa motora, el tejido se bañó en una solución con déficit de Ca^{2+} (y rica en Mg^{2+}). Las respuestas postsinápticas al estímulo son variables. Dos impulsos presinápticos no generan una respuesta postsináptica (fallos); dos producen potenciales unitarios, y los otros producen respuestas que son aproximadamente 2 a 4 veces la amplitud del potencial unitario. Se puede observar que los potenciales espontáneos de placa motora en miniatura (**S**) tienen el mismo tamaño que el potencial unitario. (Adaptado de Liley, 1956.)

B. Después del registro de múltiples potenciales de placa motora se contó y representó el número de respuestas de cada amplitud en el histograma que aparece en la figura. La distribución de las respuestas genera varios picos. El primer pico, a 0 mV, representa los fallos. El primer pico de respuesta, a 0.4 mV, representa el potencial unitario, que es la respuesta más pequeña. Esta respuesta unitaria tiene la misma amplitud que el potencial espontáneo de placa motora en miniatura (**recuadro**). Los otros picos que aparecen en el histograma corresponden a amplitudes que son múltiplos integrales de la amplitud del potencial unitario. La **línea roja** muestra una distribución teórica compuesta por la suma de varias funciones gaussianas ajustadas a los datos del histograma. En esta distribución cada pico aparece ligeramente abierto, lo que refleja el hecho de que la cantidad de transmisor en cada cuanto —y, por tanto, la amplitud de la respuesta postsináptica— varía aleatoriamente alrededor del pico. El número de sucesos bajo cada pico dividido por el número total de sucesos en el histograma es la probabilidad de que la terminal presináptica libere el número correspondiente de cuantos. Esta probabilidad sigue una distribución de Poisson (véase el Recuadro 14-1). La distribución de las amplitudes de los potenciales espontáneos en miniatura, que aparece en el recuadro de la figura, también se ajusta a una curva gaussiana. (Adaptado de Boyd y Martin, 1956.)

obtuvieron respuestas de despolarización mucho menores de 0.5 mV. Desde entonces, quedó claro que el potencial de placa motora en miniatura debe reflejar la apertura de más de un canal-receptor de ACh. De hecho, Katz y Miledi pudieron calcular posteriormente que la corriente elemental a través de un único canal-receptor de ACh era de aproximadamente 0.3 μV (véase el Capítulo 6). Esta cifra representa alrededor de 1/2000 de la amplitud de un potencial de placa motora en miniatura. Por tanto, un potencial de placa motora en miniatura de 0.5 mV requiere la suma de corrientes elementales de aproximadamente 2000 canales. Este cálculo fue confirmado posteriormente cuando se midieron directamente las corrientes a través de canales de ACh activados únicos mediante técnicas de registro de zona (véase el Recuadro 6-2).

Como la apertura de un único canal requiere la unión de dos moléculas de ACh al receptor (una molécula en cada una de las dos subunidades α) y que parte de la ACh liberada nunca alcanza las moléculas receptoras (debido a que se difunde fuera de la hendidura sináptica o a que se pierde mediante hidrólisis), son necesarias aproximadamente 5000 moléculas para producir un potencial de placa motora en miniatura. Este número se ha confirmado mediante la determinación química directa

Recuadro 14-1. Cálculo de la probabilidad de liberación del transmisor

La liberación de un cuanto de transmisor es un fenómeno aleatorio. La respuesta del transmisor a un potencial de acción sólo tiene dos posibilidades: se libera o no se libera un cuanto. Este fenómeno sigue una distribución de tipo binomial o de Bernoulli (similar a tirar una moneda al aire para determinar si sale cara o cruz). La probabilidad de que se libere un cuanto por un potencial de acción es independiente de la probabilidad de que sean liberados otros cuantos por el mismo potencial de acción. Por tanto, para una población dada de cuantos que pueden ser liberados, cada potencial de acción representa una serie de ensayos binomiales (comparables a tirar un grupo de monedas para ver cuántas salen cara y cuántas salen cruz).

En una distribución binomial p representa la probabilidad promedio de éxito (es decir, la probabilidad de que se produzca la liberación de un cuanto dado) y q (o $1 - p$), la probabilidad media de fallo. Tanto la probabilidad promedio (p) de que un cuanto individual sea liberado como la cantidad almacenada (n) de cuantos fácilmente liberables se supone que son constantes. (Cualquier reducción en el almacenamiento se supone que es rápidamente repuesta tras cada estímulo.) El producto de n y p da como resultado un valor, m, del número medio de cuantos que son liberados para establecer el potencial de placa motora. Esta media se denomina *contenido cuántico* o *generación de cuantos*.

El cálculo de la probabilidad de liberación del transmisor se puede ilustrar con el siguiente ejemplo. Consideremos una terminal que presenta una reserva de 5 cuantos liberables ($n = 5$). Si suponemos que $p = 0.1$, entonces q (la probabilidad de que un cuanto individual no sea liberado por las terminales) es de $1 - p$, o 0.9. Ahora podemos determinar la probabilidad de que un estímulo no libere ningún cuanto (fallo), libere un único cuanto, 2 cuantos, 3 cuantos o cualquier número de cuantos (hasta n). La probabilidad de que ninguno de los 5 cuantos disponibles sea liberado por un estímulo dado es el producto de las probabilidades de que cada cuanto no sea liberado: $q^5 = (0.9)^5$, o 0.59. Por tanto, por cada 100 estímulos deberíamos esperar 59 fallos. Las probabilidades de observar cero, uno, dos, tres, cuatro o cinco cuantos están representadas por los términos sucesivos de expansión binomial:

$$(q + p)^5 = q^5(\text{fallos}) + 5q^4p(1\ \text{cuanto}) + 10q^3p^2(2\ \text{cuantos}) + 10q^2p^3(3\ \text{cuantos}) + 5qp^4(4\ \text{cuantos}) + p^5(5\ \text{cuantos})$$

Por tanto, en 100 estímulos la expansión binomial indicaría 33 respuestas unitarias, 7 respuestas dobles, 1 respuesta triple y 0 respuestas cuádruples y quíntuples.

Los valores de m varían desde aproximadamente 100-300 en la sinapsis nervio-músculo del vertebrado, de la sinapsis gigante del calamar y de las sinapsis centrales de *Aplysia*, hasta sólo 1-4 en las sinapsis del ganglio simpático y la médula espinal de los vertebrados. La probabilidad de liberación p también varía desde 0.7, en la unión neuromuscular del sapo, a 0.9 en el cangrejo, hasta aproximadamente 0.1 en algunas sinapsis centrales. Los valores de n oscilan entre 1000 (en la sinapsis nervio-músculo del vertebrado) y 1 (en las terminales aisladas de las neuronas centrales).

Los parámetros n y p son términos estadísticos; los procesos físicos representados por ellos son todavía desconocidos. Aunque se supone que el parámetro n se refiere al número de cuantos fácilmente liberables (o disponibles) de transmisor, podría representar realmente el número de *puntos de liberación* o *zonas activas* en las terminales presinápticas que están cargadas de vesículas. Aunque se considera que el número de puntos de liberación es fijo, se supone que el número de estos puntos de liberación que contienen vesículas es variable. Probablemente, el parámetro p representa una probabilidad compuesta que depende de al menos dos procesos: la probabilidad de que una vesícula haya alcanzado el punto de liberación (un proceso denominado movilización de la vesícula) y la probabilidad de que un potencial de acción dé lugar a la descarga de un cuanto de transmisor procedente de una zona activa con vesículas. Se considera que el parámetro p depende de la entrada presináptica de Ca^{2+} durante un potencial de acción.

El tamaño del cuanto (a) es la respuesta de la membrana postsináptica a un único cuanto de transmisor. El tamaño del cuanto depende principalmente de las propiedades de la célula postsináptica, como la resistencia de entrada y la capacitancia (que se puede calcular de manera independiente), así como de la sensibilidad de la membrana postsináptica frente al propio transmisor. Este tamaño también se puede medir mediante la respuesta de la membrana postsináptica a la aplicación de una cantidad constante del transmisor.

de la cantidad de ACh liberada con cada potencial sináptico cuántico.

Ahora podemos plantear algunas cuestiones importantes. ¿El potencial postsináptico normal provocado por la estimulación nerviosa también está constituido por respuestas cuánticas que se corresponden con los cuantos del transmisor liberado espontáneamente? Si así fuera, ¿qué es lo que determina el número de cuantos de transmisor liberado por un potencial de acción presináptico? ¿Modifica el Ca^{2+} el número de moléculas de ACh que constituyen cada cuanto, o influye en el número de cuantos liberados por cada potencial de acción?

Estas cuestiones fueron abordadas por del Castillo y Katz en un estudio sobre señales sinápticas en la sinapsis nervio-músculo en condiciones de disminución de la concentración externa de Ca^{2+}. Cuando la unión neuromuscular está bañada en una solución con bajo nivel de Ca^{2+}, el potencial de placa motora provocado (que normalmente tiene una amplitud de 70 mV) se reduce de manera importante hasta aproximadamente 0.5-2.5 mV.

Además, la amplitud de potenciales de placa motora sucesivamente provocados varía de manera aleatoria entre un estímulo y el siguiente, y a menudo no se puede detectar ningún tipo de respuesta (es lo que se denomina *fallos*). Sin embargo, la respuesta mínima por encima de cero —el potencial sináptico unitario en respuesta a un potencial presináptico— tiene un tamaño (aproximadamente, 0.5 mV) y una forma idénticos a los de los potenciales de placa motora en miniatura espontáneos. Todos los potenciales de placa motora mayores que el potencial sináptico cuántico representan integrales múltiples del potencial unitario (Fig. 14-6).

Del Castillo y Katz podrían preguntarse ahora: ¿cómo influye en la liberación del transmisor el incremento del Ca^{2+} intracelular que acompaña a cada potencial de acción? Estos investigadores observaron que cuando se incrementa la concentración externa de Ca^{2+} no se modifica la amplitud del potencial sináptico unitario. Sin embargo, disminuye el número de fallos y aumenta la incidencia de respuestas de amplitud elevada (constituidas por múltiples unidades cuánticas). Estas observaciones ilustran el hecho de que las alteraciones en la concentración externa de Ca^{2+} no modifican el *tamaño* de un cuanto de transmisor (el número de moléculas de ACh) sino que influyen en el número promedio de cuantos que son liberados en respuesta a un potencial de acción presináptico (Recuadro 14-1). Cuanto mayor es la cantidad de Ca^{2+} en la terminal, mayor es el número de cuantos liberados.

Las observaciones de que la amplitud del potencial de placa motora varía de manera gradual para niveles bajos de liberación de ACh, de que la amplitud de cada incremento gradual representa un múltiplo integral de la del potencial unitario y de que el potencial unitario tiene la misma amplitud media que los potenciales espontáneos de placa motora en miniatura, llevó a del Castillo y Katz a concluir que el transmisor es liberado en cantidades fijas o cuantos. Cuando la concentración externa de Ca^{2+} es normal, un potencial de acción en la terminal presináptica libera aproximadamente 150 cuantos, cada uno de ellos con una amplitud de 0.5 mV, que generan un gran potencial de placa motora. En ausencia de un potencial de acción, la tasa de liberación de cuantos es muy baja y sólo se libera de manera espontánea en la placa motora 1 cuanto por segundo. La tasa de liberación de cuantos aumenta 100 000 veces cuando el Ca^{2+} entra en la terminal presináptica debido a un potencial de acción, provocando la liberación sincrónica de aproximadamente 150 cuantos por cada 1 ó 2 milisegundos.

Los transmisores se almacenan en las vesículas sinápticas y son liberados por ellas

¿Qué características morfológicas de la célula podrían explicar los cuantos de transmisor? Las observaciones fisiológicas que indican que el transmisor se libera en cuantos fijos coincidieron con el descubrimiento, mediante microscopia electrónica, de acumulaciones de pequeñas vesículas en la terminal presináptica. Las imágenes ultraestructurales sugirieron a del Castillo y Katz que las vesículas eran las organelas en las que se almacena el transmisor. También señalaron que cada vesícula almacena un cuanto de transmisor (correspondiente a varios miles de moléculas) y que cada vesícula libera todo su contenido en la hendidura sináptica cuando la vesícula se fusiona con la superficie interna de la terminal presináptica en los puntos específicos de liberación.

En estos puntos, las *zonas activas*, una banda de vesículas sinápticas se acumula por encima de un material borroso electrón-denso adherido a la superficie interna de la membrana presináptica, directamente por encima de los pliegues de unión en el músculo (véase la Fig. 11-1). Como vimos en el Capítulo 11, la unión neuromuscular en el sapo contiene aproximadamente 300 zonas activas con un total de cerca de 10^6 vesículas. Aquí, y en las sinapsis centrales, las vesículas son generalmente claras, pequeñas y ovoideas, con un diámetro de alrededor de 50 nm.

Los neuropéptidos y ciertos transmisores liberados por las células neuroendocrinas son empaquetados en vesículas de mayor tamaño que contienen material electrodenso. Estas vesículas grandes de centro denso no se localizan en las zonas activas. Pueden observarse en cualquier lugar de la neurona, como el cuerpo celular. La liberación de transmisor a partir de las vesículas grandes de centro denso se asocia a acciones sinápticas reguladoras lentas (véase el Capítulo 13).

La transmisión cuántica se ha demostrado en todas las sinapsis químicas estudiadas, con la sola excepción de la retina, que describiremos en el Capítulo 26. En la mayor parte de las sinapsis del sistema nervioso central, cada potencial de acción libera únicamente entre 1 y 10 cuantos, muchos menos de los 150 cuantos liberados en la sinapsis nervio-músculo. Así como la superficie de una terminal motora presináptica en una fibra muscular es grande (aproximadamente 2000-6000 μm^2) y contiene cerca de 300 zonas activas, una fibra aferente excitadora típica procedente de una célula ganglionar de raíz dorsal forma sólo unas 4 sinapsis sobre una neurona motora, cada una de las cuales tiene aproximadamente 2 μm^2 y contiene únicamente una zona activa.

El análisis cuántico de la liberación del transmisor a partir de estas neuronas aferentes indica que la liberación en cada zona activa es un fenómeno de todo o nada. Es decir, cualquier zona activa dada libera un cuanto o nada en absoluto en respuesta a un potencial de acción presináptico. La probabilidad de liberación depende de la entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción. Se han obtenido resultados similares en otras sinapsis centrales. Por tanto, las variaciones de respuesta de una neurona central frente a una única neurona presináptica se deben a la liberación de tipo todo o nada de un cuanto en cada una de unas cuantas terminales en las cuales normalmente existe una sola zona activa.

Recuadro 14-2. Técnica de congelación-fractura

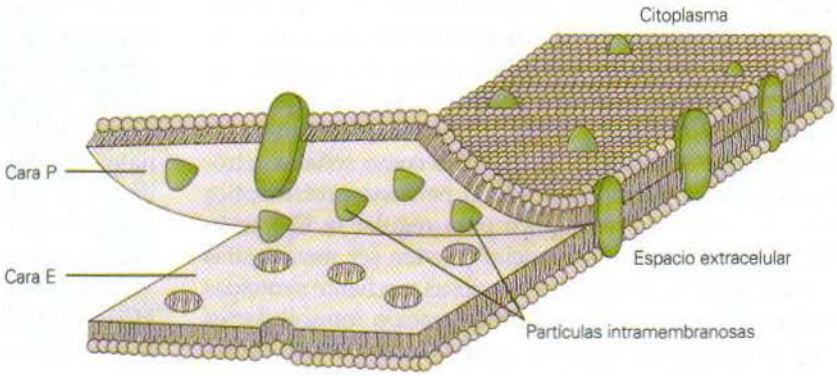


Figura 14-7A. La técnica de congelación-fractura permite visualizar la zona intramembranosa. La línea de separación de la membrana discurre a lo largo del interior hidrófobo de la bicapa lipídica, originando dos caras de fractura complementarias. La **cara P** (que corresponde a la parte de la bicapa relacionada con el citoplasma) contiene la mayor parte de las proteínas integrales de membrana (partículas) debido a que éstas están ancladas a estructuras del citoesqueleto. La **cara E** (que corresponde a la parte de la bicapa relacionada con el espacio extracelular) muestra fositas complementarias de las partículas proteináceas integrales. (Adaptado de Fawcett, 1981.)

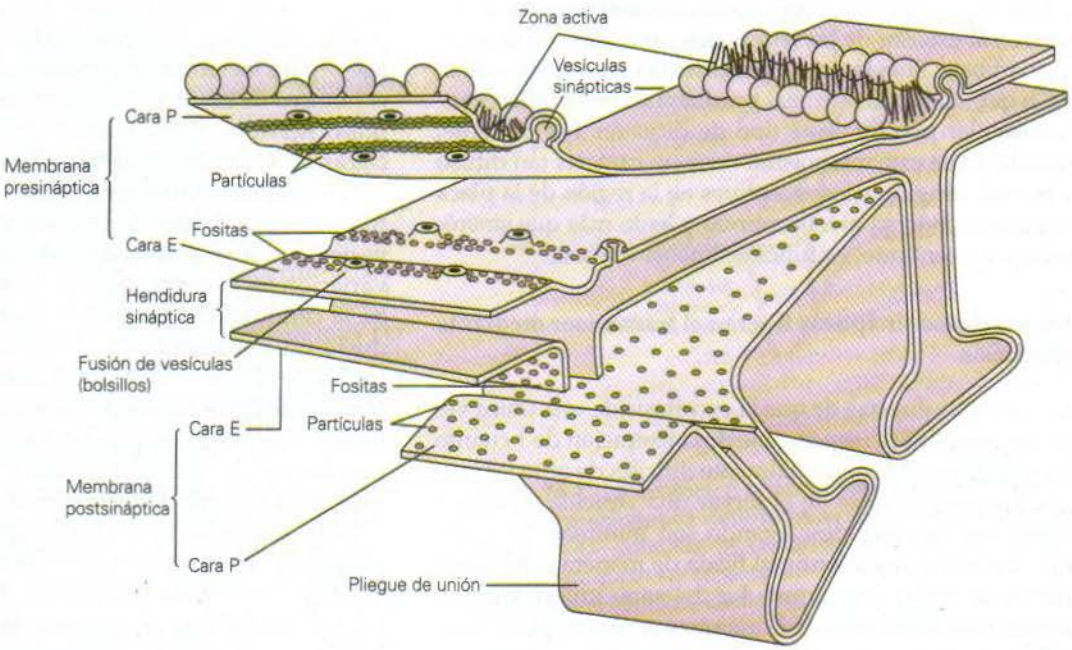


Figura 14-7B. Esta imagen idealizada tridimensional de las membranas pre y postsináptica muestra las zonas activas con filas adyacentes de vesículas sinápticas, así como los lugares en los que las vesículas presentan exocitosis. Las filas de partículas a cada lado de la zona activa son proteínas intramembranosas que se considera corresponden a los canales de Ca^{2+}. (Adaptado de Kuffler y cols., 1984.)

La técnica de congelación-fractura revela los detalles estructurales de las membranas sinápticas. Con esta técnica, el tejido congelado se fragmenta en alto vacío y se recubre con platino y carbono. La membrana congelada tiende a romperse por su plano más débil, que es el que existe entre las dos capas moleculares de lípidos. De esta manera se exponen dos caras complementarias de la membrana: la cara más próxima al citoplasma (la mitad interior) es la cara protoplásmica (P), mientras que la cara que está más próxima al espacio extracelular es la cara externa (E) (Fig. 14-7A).

La congelación-fractura expone una gran zona de la superficie presináptica intramembranosa (Fig. 14-7B). Se ven con facilidad las deformidades de la membrana que se producen en la zona activa, donde se fijan las vesículas. La ventaja de la técnica de congelación-fractura se aprecia mejor al comparar una micrografía electrónica de congelación-fractura con una micrografía electrónica de corte fino convencional correspondiente a la zona activa (véase la Fig. 14-8).

No todas las señales químicas entre las neuronas dependen del almacenamiento y la liberación vesiculares. Algunas sustancias con permeabilidad de membrana, como las prostaglandinas, los metabolitos del ácido araquidónico y los gases CO y NO (véase el Capítulo 13), pueden atravesar la bicapa lipídica de la membrana mediante difusión. Estas sustancias pueden actuar en las sinapsis como mensajeros químicos o como señales retrógradas que se difunden desde la neurona postsináptica hasta la neurona presináptica para regular la liberación del transmisor. Otras sustancias pueden ser movilizadas al exterior de las terminales nerviosas mediante proteínas transportadoras cuando su concentración intracelular es suficientemente elevada. En ciertas células gliales de la retina, las proteínas transportadoras, como el glutamato o GABA que normalmente captan el transmisor en el espacio extracelular y lo dirigen al interior de la célula, pueden invertir esta dirección y liberar el transmisor en el espacio extracelular. Además, otras sustancias simplemente se difunden al exterior de las terminales nerviosas con una velocidad baja. Por ejemplo, aproximadamente el 90 % de la ACh que sale de la terminal presináptica en la unión neuromuscular presenta este tipo de difusión. No obstante, debido a que este mecanismo tiene un carácter tan difuso y no está dirigido a los receptores en la región de la placa motora, y dado su nivel continuo y lento más que sincrónico y concentrado, es funcionalmente ineficaz.

Las vesículas sinápticas liberan el transmisor mediante exocitosis

Las pruebas directas de que la exocitosis de una única vesícula sináptica es responsable de la liberación de 1 cuanto de transmisor fueron inicialmente difíciles de obtener porque las posibilidades de observar una vesícula en el momento en que está descargando son mínimas. Un corte fino a través de una terminal fijada de manera convencional en la unión neuromuscular del sapo muestra únicamente 1/4000 del total de la membrana presináptica. Además, la apertura de cada pequeña vesícula tiene la misma dimensión que el grosor de un corte ultrafino (50-100 nm) necesario para la microscopia electrónica de transmisión. Para superar estos problemas, en los años 70 se empezaron a aplicar las técnicas de congelación-fractura en el estudio de la sinapsis (Recuadro 14-2).

Mediante estas técnicas, Thomas Reese y John Heuser hicieron tres importantes observaciones. En primer lugar, observaron una o dos filas de partículas intramembranosas grandes a lo largo de la densidad presináptica, en ambos márgenes (Fig. 14-8A). Aunque la función de estas partículas es todavía desconocida, se considera que corresponden a los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje. Su densidad (aproximadamente, 1500 por μm^2) es aproximadamente la de los canales Ca^{2+} sensibles al voltaje esenciales para la liberación del transmisor. Además, la proximidad de las partículas al punto de liberación es compatible con el corto intervalo que transcurre entre el inicio de la corriente de Ca^{2+} y la liberación del transmisor. En segundo lugar, estos investigadores observaron la aparición de deformidades en las filas de partículas intramembranosas durante la actividad sináptica (Fig. 14-8B). Interpretaron estas deformidades como invaginaciones de la membrana celular durante la exocitosis. Finalmente, Reese y Heuser observaron que estas deformidades no persistían tras la liberación del transmisor sino que parecían ser distorsiones transitorias que aparecían únicamente cuando se descargaban las vesículas.

Para descubrir a las vesículas en el acto de la exocitosis, Heuser, Reese y sus colaboradores realizaron una congelación rápida del tejido con helio líquido a intervalos definidos con precisión después de la estimulación del nervio presináptico. De esta manera, la unión neuromuscular puede ser congelada cuando el potencial de acción invade la terminal y se produce la exocitosis. Además, los investigadores aplicaron el fármaco 4-aminopiridina —un compuesto que bloquea ciertos canales de K^+ sensibles al voltaje— para incrementar el potencial de acción y aumentar el número de cuantos de transmisor liberados en cada impulso nervioso. Estas técnicas proporcionaron imágenes claras de vesículas sinápticas durante la exocitosis.

Las imágenes ultraestructurales revelaron diversas estructuras con forma de Ω (omega) que corresponden a vesículas que se acaban de fusionar con la membrana. La variación en la concentración de 4-aminopiridina alteraba la cantidad de transmisor liberado. Además, se producía un incremento en el número de estructuras con forma de Ω que estaba directamente relacionado con el tamaño de la respuesta postsináptica. Por tanto, estos estudios morfológicos proporcionan unas pruebas independientes de que el transmisor es liberado mediante exocitosis a partir de las vesículas sinápticas.

La fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática durante la exocitosis incrementa la superficie de la membrana plasmática. En ciertos tipos celulares favorables, este incremento de la superficie se puede detectar mediante mediciones eléctricas, como aumentos en la capacitancia de membrana, lo que representa una prueba más a favor de la posibilidad de exocitosis. Como vimos en el Capítulo 8, la capacitancia de la membrana es proporcional a su superficie. En las células cromafines de la glándula suprarrenal (que liberan adrenalina) y en las células cebadas del peritoneo de la rata (que liberan histamina), las vesículas grandes de centro denso tienen un tamaño suficiente para permitir la medición del incremento de la capacitancia asociado con la fusión de una única vesícula. La liberación de transmisor en estas células se acompaña de incrementos graduales de la capacitancia que, a su vez, se continúan posteriormente con disminuciones, también graduales, de la capacitancia, lo que posiblemente refleja la recuperación y el reciclado del exceso de membrana (Fig. 14-9B). El incremento de la capacitancia se

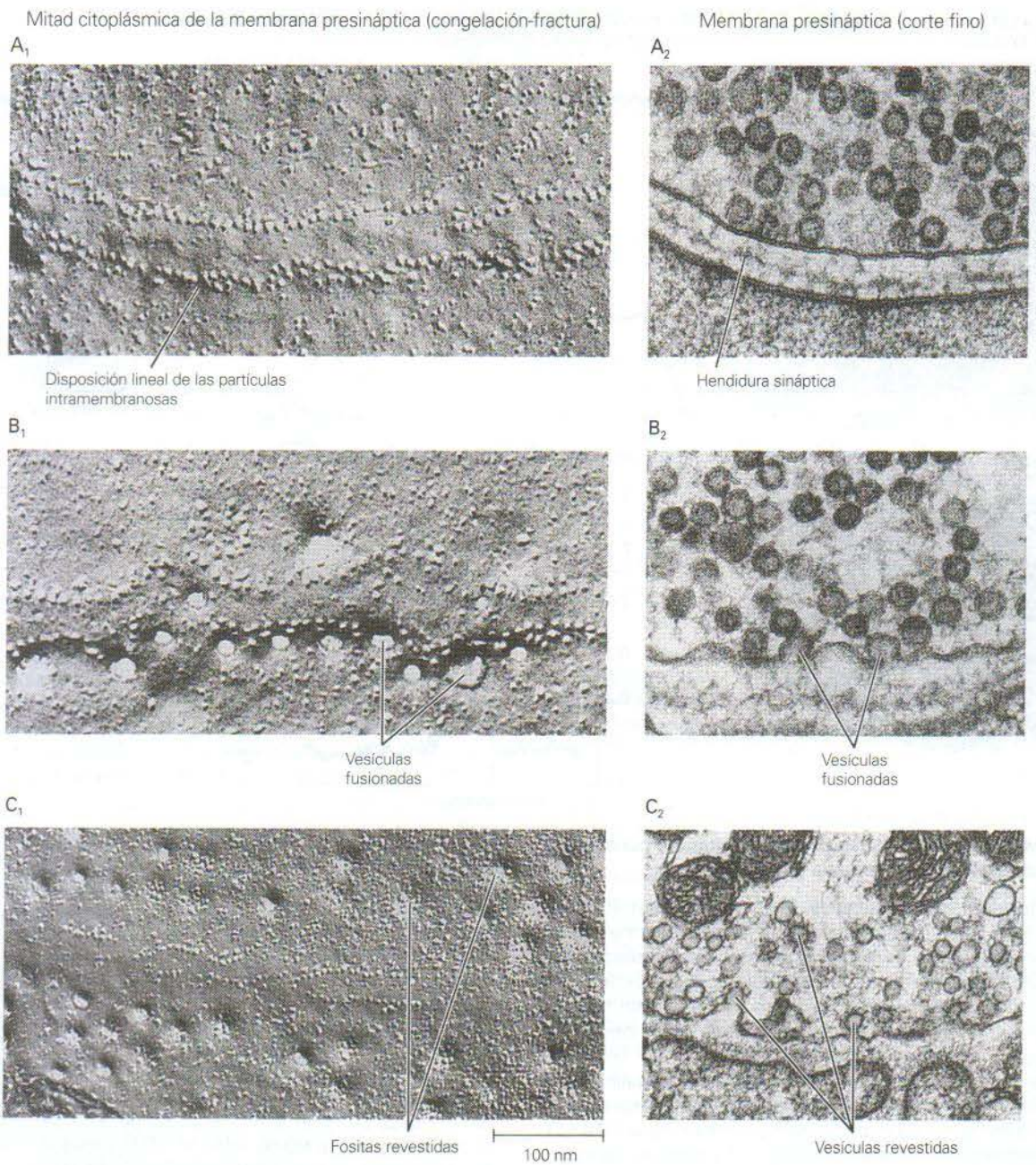


Figura 14-8. Los fenómenos de la exocitosis en la terminal presináptica son revelados por la microscopia electrónica. Las imágenes de la izquierda son micrografías ultraestructurales de congelación-fractura correspondientes a la mitad citoplásmica (cara P) de la membrana presináptica (se puede comparar con la Fig. 14-7). En la derecha aparecen imágenes ultraestructurales correspondientes a cortes finos de la membrana presináptica. (Adaptado de Alberts, 1989.)

A. Las filas paralelas de partículas intramembranosas dispuestas a cada lado de una zona activa pueden ser los canales Ca^{2+} sensibles al voltaje esenciales para la liberación de transmisor.

B. Las vesículas sinápticas inician la fusión con la membrana plasmática 5 milisegundos después del estímulo. La fusión es completa después de otros 2 milisegundos. Cada apertura en la membrana plasmática representa la fusión de una vesícula sináptica. En las imágenes ultraestructurales de cortes finos, los de la fusión se observan en cortes transversales como estructuras con forma Ω.

C. La recuperación de la membrana resulta evidente en forma de fositas revestidas que se forman 10 milisegundos después de la fusión de las vesículas con la membrana presináptica. Tras otros milisegundos, las fositas revestidas empiezan a presentar pequeñas yemas mediante endocitosis que inducen la formación de vesículas revestidas. Estas vesículas contienen las proteínas de membrana originales de la vesícula sináptica y también moléculas captadas del medio externo. Las vesículas son recicladas en las terminales o transportadas al cuerpo celular, donde los constituyentes de la membrana son degradados o reciclados (véase el Capítulo 4).

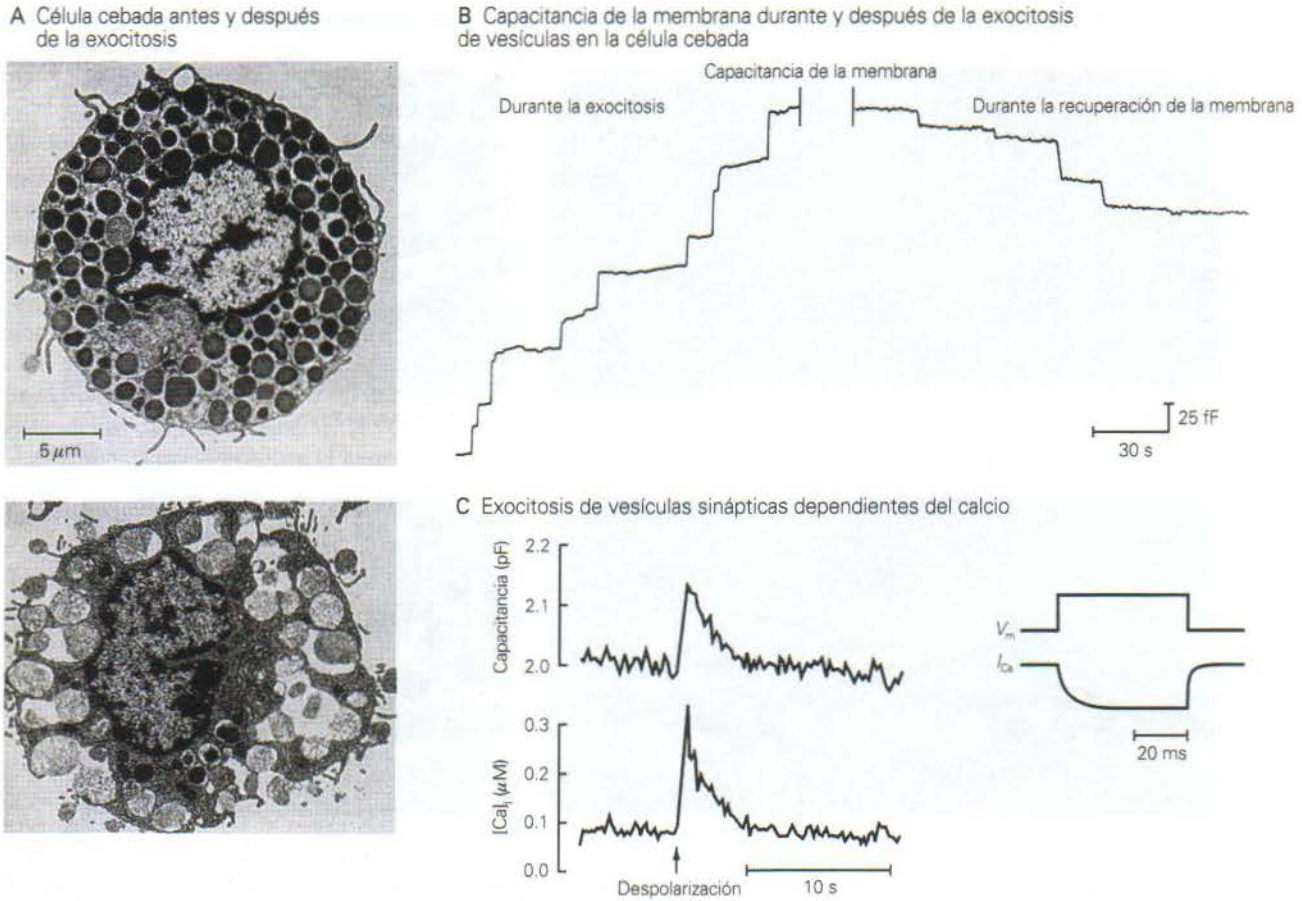


Figura 14-9. Las mediciones de la capacitancia permiten el estudio directo de la exocitosis y la endocitosis.

A. Exocitosis en células cebadas. Imágenes ultraestructurales de una célula antes (**imagen superior**) y después (**imagen inferior**) en el proceso de exocitosis. Las células cebadas son células secretorias del sistema inmunitario que contienen vesículas grandes de centro denso repletas del transmisor histamina. La exocitosis de las vesículas secretorias de las células cebadas está normalmente desencadenada por la unión del antígeno que forma complejo con una inmunoglobulina (IgE). En condiciones experimentales, se puede inducir una exocitosis masiva por la inclusión de un análogo no hidrolizable del GTP en un electrodo de registro intracelular. (Tomado de Lawson y cols., 1977.)

B. Los incrementos graduales de la capacitancia reflejan la fusión sucesiva de vesículas secretorias individuales con la membrana acelular. Los incrementos graduales no son iguales debido a la variabilidad en el diámetro —y, por tanto, en la superficie de membrana— de las vesículas. Tras la exocitosis, la membrana que se añade por la fusión se recupera mediante endocitosis. La endocitosis de vesículas individuales induce una disminución gradual de la capacitancia de la membrana. De esta manera, la célula mantiene un tamaño constante. (Las unidades son fentofaradios, fF, donde 1 fF = 0.1 μm^2 de superficie de membrana.) (Adaptado de Fernández y cols., 1984.)

C. Exocitosis y recuperación de membrana en una terminal presináptica neuronal. Los registros se obtuvieron en terminales sinápticas aisladas de neuronas bipolares de la retina del pez de colores. La liberación de transmisor se inició mediante despolarización con pinza de voltaje (aplicado en la **flecha**) que generó una corriente de Ca^{2+} intensa y mantenida (**recuadro**). La entrada de Ca^{2+} produce un incremento transitorio de la concentración citoplásmica de Ca^{2+} (**trazado inferior**). Esto provoca la exocitosis de varios miles de pequeñas vesículas sinápticas, con un incremento de la capacitancia total (**trazado superior**). Los aumentos de la capacitancia debidos a vesículas sinápticas pequeñas y aisladas son demasiado débiles como para ser detectados. A medida que la concentración interna de Ca^{2+} vuelve a su nivel de reposo tras la repolarización, la superficie extra de membrana se recupera con rapidez y la capacitancia retorna a su valor basal. (Adaptado de von Gersdorff y Matthews, 1994.)

puede detectar en las sinapsis rápidas tras un aumento del Ca^{2+} debido a la fusión de un gran número de vesículas sinápticas pequeñas (Fig. 14-9C). Sin embargo, el incremento de la capacitancia asociado a la fusión de una única vesícula sináptica pequeña es demasiado escaso como para que tenga resolución.

La exocitosis implica la formación de un poro de fusión

Se está estudiando de manera intensiva el mecanismo exacto de fusión de la membrana de la vesícula sináptica con la membrana plasmática así como la función que desempeña el Ca^{2+} en la catálisis de esta reacción. Los

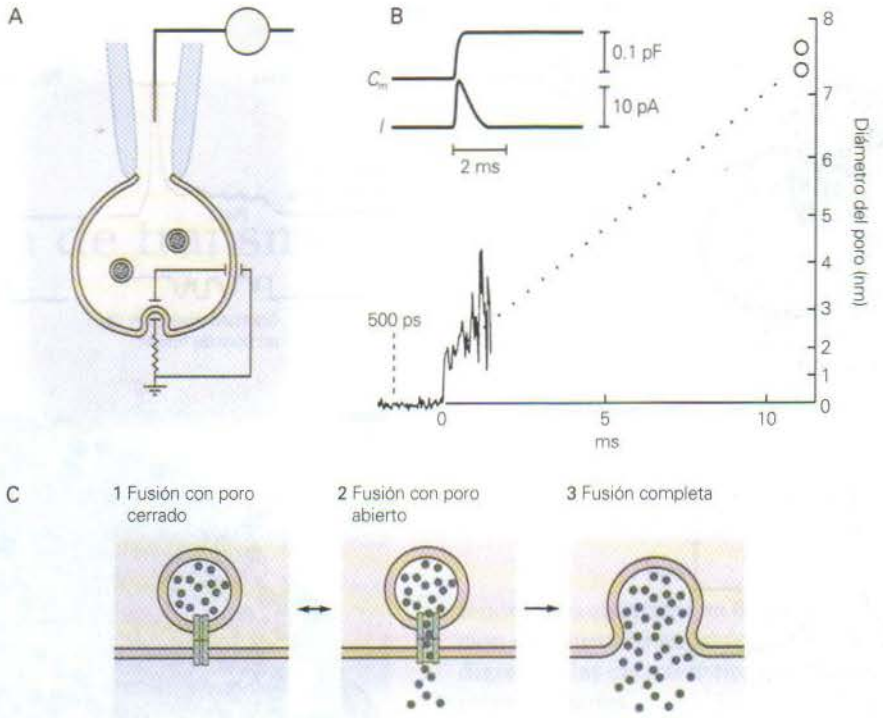


Figura 14-10. El transmisor es liberado de las vesículas sinápticas mediante la apertura de un poro de fusión que conecta una vesícula secretora con la membrana presináptica.

A. Dispositivo de registro de zona para registrar la corriente a través del poro de fusión. A medida que la vesícula se fusiona con la membrana plasmática, la capacitancia de la vesícula (C_g) está inicialmente conectada con la capacitancia del resto de la célula (C_m) merced a la gran resistencia (r_p) del poro de fusión. (Tomado de Monck y Fernández, 1992.)

B. Fenómenos eléctricos asociados con la apertura del poro de fusión. Como el potencial de membrana de la vesícula (lado luminal negativo) es normalmente mucho más negativo que el potencial de membrana de la célula, se produce un flujo transitorio de carga (corriente) desde la vesícula hasta la membrana celular relacionada con la fusión. Esto genera una corriente transitoria (I) asociada al incremento de la capacitancia de la membrana (C_m). La magnitud de la conductancia del poro de fusión (g_p) se puede calcular a partir de la constante de tiempo de la corriente transitoria, según $\tau = C_g r_p = C_g/g_p$. El diámetro del poro de fusión se puede calcular a partir de la conductancia del propio poro de fusión, suponiendo que el poro se extiende sobre dos bicapas lipídicas y contiene una solución cuya resistividad es igual a la del citoplasma. El poro de fusión muestra una conductancia inicial de aproximadamente 200 pS, similar a la conductancia de un canal de unión abierta, y correspondiente a un diámetro de poro de alrededor de 2 nm. La conductancia aumenta rápidamente en unos pocos milisegundos a medida que el poro se dilata hasta 7-8 nm (**línea de puntos**). (Tomado de Spruce y cols., 1990.)

C. Etapas en la exocitosis a través de un poro de fusión. **1.** Una vesícula localizada en la zona de exocitosis contiene un poro de fusión preensamblado listo para su apertura. **2.** Durante las fases iniciales de la exocitosis, el poro de fusión se abre rápidamente permitiendo que el transmisor salga de la vesícula. **3.** En la mayor parte de los casos el poro de fusión se dilata rápidamente a medida que la vesícula se fusiona completamente con la membrana plasmática.

estudios morfológicos efectuados en células cebadas mediante el método de congelación rápida sugieren que la exocitosis depende de la formación temporal de un *poro de fusión* que se extiende sobre las membranas de la vesícula y la membrana plasmática. En estudios posteriores sobre los incrementos de la capacitancia en las células cebadas se demuestra que antes de la fusión completa se puede detectar en los registros electrofisiológicos un poro de fusión con forma de canal (Fig. 14-10). Este poro de fusión se inicia con una conductancia de canal único de aproximadamente 200 pS, similar a la de los canales de las uniones abiertas, que también unen las dos membranas. Durante la exocitosis el poro se dilata con rapidez, probablemente desde 1 nm hasta 50 nm, y la conductancia aumenta de manera notable (Fig. 14-10A). En algunos casos, el poro de fusión se abre y cierra varias veces antes de que la fusión finalice (Fig. 14-10B).

Como la liberación del transmisor es tan rápida, la fusión se debe producir en una fracción de 1 milisegundo. Por tanto, las proteínas que unen las vesículas sinápticas a la membrana plasmática deben estar estructuradas en un poro de fusión que une la vesícula y la membrana plasmática antes de que tenga lugar la fusión. Al igual que los canales de unión abierta que estudiamos en el Capítulo 10, el poro de fusión puede

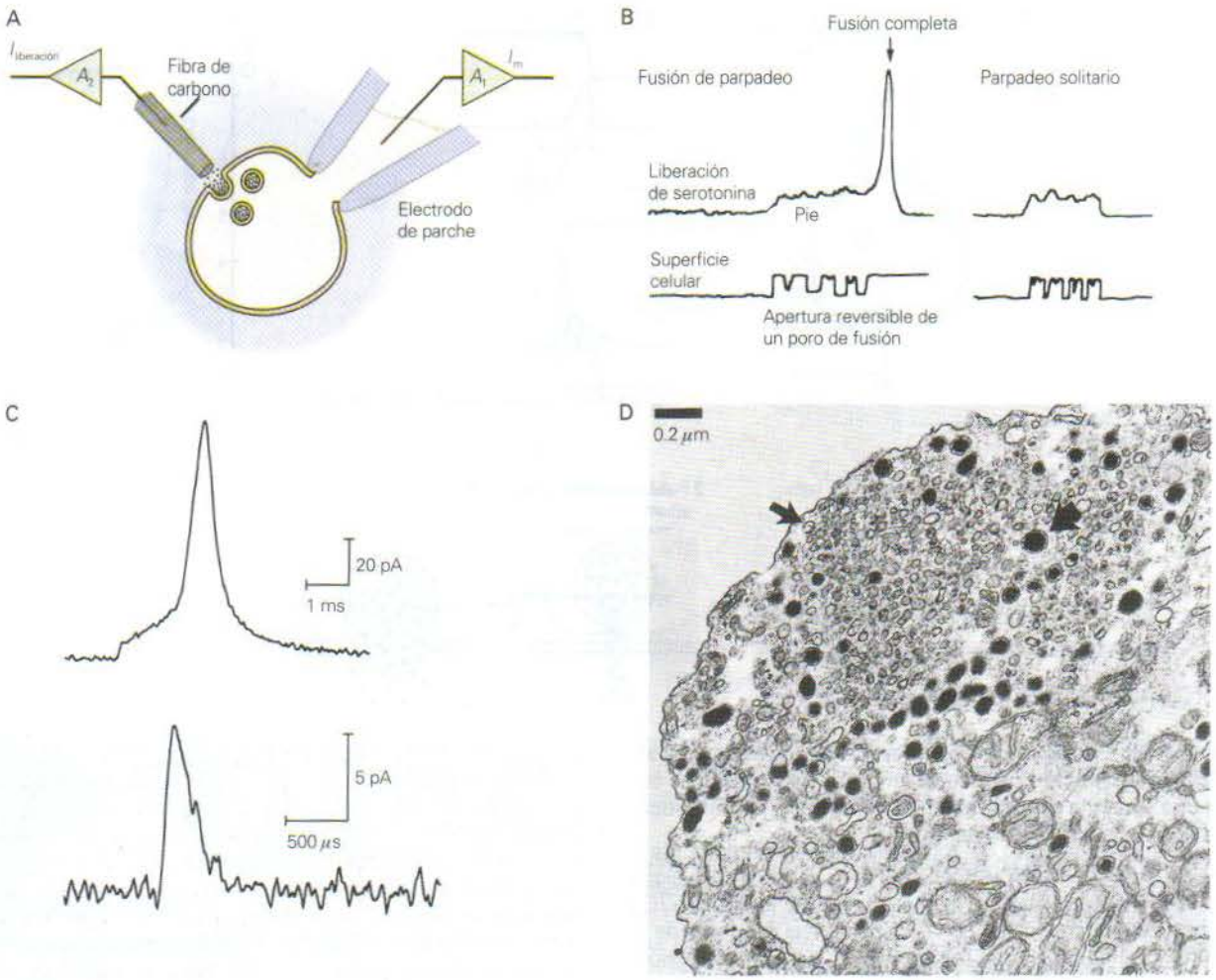


Figura 14-11. La liberación de transmisor a través del poro de fusión se puede medir mediante métodos electroquímicos de detección.

A. Dispositivo para el registro de la liberación de transmisor mediante voltametría. En una célula se coloca una pinza de voltaje mediante un electrodo de parche intracelular al tiempo que se comprime una fibra de carbono extracelular contra la superficie de la célula. Un voltaje grande aplicado en la punta del electrodo oxida ciertos transmisores que contienen aminas (como serotonina o noradrenalina). Esta reacción de oxidación genera uno o más electrones libres que producen una corriente eléctrica que se puede registrar mediante un amplificador (A_2) conectado al electrodo de carbono. La corriente es proporcional a la cantidad de transmisor liberado. La corriente de membrana y la capacitancia se registran a través del amplificador conectado al electrodo de parche intracelular (A_1).

B. Los registros de la liberación de transmisor y de las mediciones de la capacitancia en las vesículas secretorias de la célula cebada indican que el poro de fusión puede «parpadear» (abrirse y cerrarse varias veces) antes de que se complete la fusión de la membrana. Durante estas breves aperturas, el transmisor puede salir a través del poro, originando un «pie» de liberación de bajo nivel que antecede a un gran pico de liberación de transmisor cuando concluye el procedimiento de fusión. En ocasiones, la apertura y el cierre reversibles del cono de fusión no se continúa con una fusión completa, provocando un «parpadeo solitario» en el que el transmisor es liberado únicamente por difusión a través del poro de fusión. (Tomado de Neher, 1993.)

C-D. Se han observado pautas similares de liberación del transmisor serotonina en las neuronas de Retzius de la sanguijuela. Las imágenes ultraestructurales demuestran que estas neuronas contienen serotonina en vesículas grandes de centro denso y en vesículas sinápticas pequeñas y claras (**flecha**). Las mediciones mediante amperometría demuestran que la elevación del Ca^{2+} da como resultado grandes picos de liberación de serotonina (**trazado superior**) y pequeños picos de liberación (**trazado inferior**) (se puede observar la diferencia en las escalas de corriente). Estos picos corresponden a la fusión de las vesículas grandes de centro denso y de las vesículas sinápticas, respectivamente. Las vesículas sinápticas liberan su contenido rápidamente, en menos de 1 milisegundo. Esta rápida liberación es congruente con la tasa esperada de difusión del transmisor a través de un poro de fusión de 300 pS. Cada vesícula grande contiene 15 000-300 000 moléculas de serotonina. Cada vesícula pequeña contiene cerca de 5000 moléculas de serotonina. (Tomado de Bruns y Jahn, 1995.)

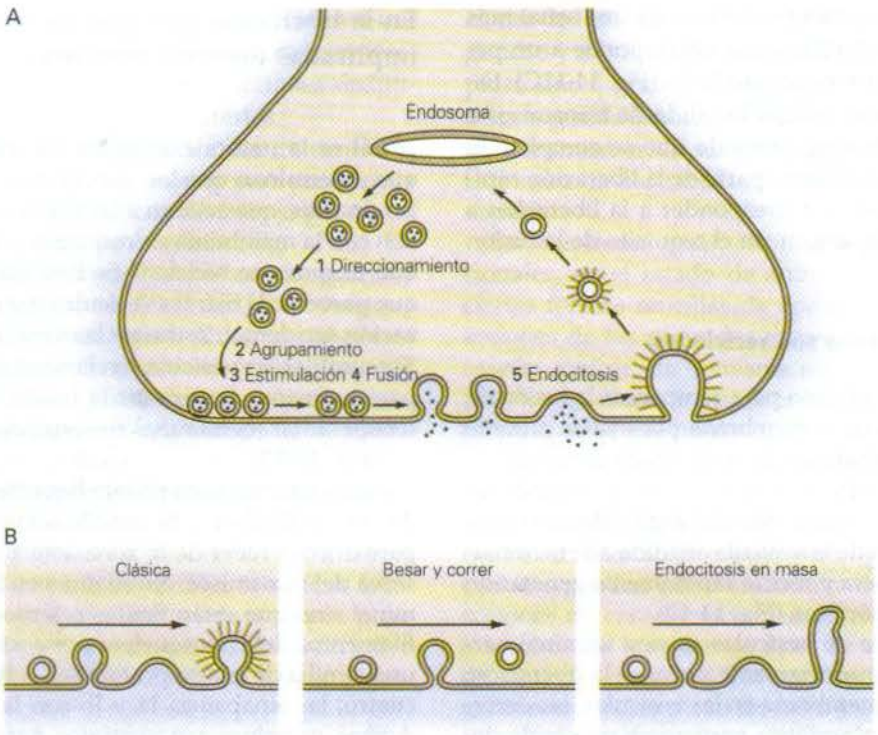


Figura 14-12. El ciclo que siguen las vesículas sinápticas en las terminales nerviosas consta de varias etapas distintas.

A. Las vesículas libres deben ser dirigidas a la zona activa (**1**) y después se acoplan en dicha zona (**2**). Las vesículas agrupadas deben ser estimuladas para que presenten exocitosis (**3**). En respuesta al incremento del Ca^{2+}, las vesículas se fusionan y liberan su contenido (**4**). La membrana de la vesícula fusionada es captada hacia el interior de la célula mediante endocitosis (**5**). Más tarde, las vesículas que han sufrido endocitosis se fusionan con el endosoma, un compartimiento de la membrana interna. Tras el procesamiento, aparecen nuevas vesículas sinápticas en forma de yemas en el endosoma, completando el proceso de reciclado.

B. La recuperación de las vesículas tras la exocitosis se produce por medio de tres mecanismos diferentes. En el primero, la **vía clásica**, el exceso de membrana se recupera en forma de fositas revestidas de clatrina. Estas fositas revestidas concentran ciertas partículas intramembranosas en pequeños paquetes. Las fositas se encuentran en toda la terminal excepto en las zonas activas. A medida que la membrana plasmática aumenta durante la exocitosis, en la superficie citoplásmica se revisten más invaginaciones de la membrana. (Este mecanismo de las fositas revestidas se muestra mediante flechas tras el paso 5.) Esta vía puede ser importante para tasas normales o elevadas de liberación. En el mecanismo de **besar y correr**, la vesícula no se integra por completo en la membrana plasmática, lo que se corresponde con la liberación a través del poro de fusión. Este mecanismo puede ser predominante para tasas de liberación bajas o normales. En la vía de **endocitosis en masa**, el exceso de membrana se reintroduce en la terminal mediante gemación de fositas no revestidas. Estas cisternas no revestidas se forman principalmente en las zonas activas. Este mecanismo puede estar reservado para la recuperación tras tasas muy elevadas de liberación y posiblemente no está operativo durante el funcionamiento habitual de la sinapsis. (Adaptado de Schweizer y cols., 1995.)

estar constituido por dos semicanales, uno en la membrana de la vesícula y otro en la membrana quiasmática, que posteriormente se unen en el curso del acoplamiento vesicular (Fig. 14-10C). Entonces, la entrada de calcio provoca simplemente la apertura y dilatación del poro preexistente, permitiendo la liberación del transmisor.

Los adelantos recientes en la detección química sugieren que el transmisor puede ser liberado a través del propio poro de fusión, antes de la dilatación y la fusión completas de la vesícula (Fig. 14-10C). Un método electroquímico denominado *voltametría* permite la detección de ciertos transmisores que contienen aminas, como la serotonina, utilizando un electrodo extracelular de fibra de carbono (Fig. 14-11). Se aplica un voltaje elevado al electrodo, que causa la oxidación del transmisor liberado. Esta reacción de oxidación genera electrones libres que se pueden detectar como una corriente eléctrica transitoria proporcional a la cantidad de transmisor liberado. En respuesta a los potenciales de acción se observan grandes incrementos transitorios de transmisor liberado, correspondientes a la exocitosis del contenido de una única vesícula grande de centro denso. A menudo, estos

grandes incrementos están precedidos de una señal más pequeña y de larga duración que corresponde a un período de liberación con velocidad lenta (Fig. 14-11C). Estos fenómenos parecen reflejar la salida de transmisor a través del poro de fusión, antes de que se complete la fusión exocitósica. Una buena parte de la liberación rápida del transmisor puede corresponder a la liberación a través de los poros de fusión sin el requisito de la fusión completa.

Las vesículas sinápticas son recicladas

Si no existiera algún proceso para compensar la fusión de vesículas sucesivas con la membrana plasmática durante la actividad nerviosa mantenida, aumentaría de tamaño la membrana de una terminal sináptica y disminuiría el número de vesículas sinápticas. Sin embargo, esto no ocurre porque la membrana de la vesícula añadida a la membrana terminal se recupera y recicla rápidamente generando nuevas vesículas sinápticas (Fig. 14-12).

Aunque el número de vesículas en una terminal nerviosa disminuye transitoriamente durante la liberación, la cantidad total de membrana en las vesículas, las cisternas y la membrana plasmática permanece constante debido a que la membrana se recupera de la membrana de superficie para la formación de organelas internas. Todavía no se ha determinado el mecanismo por el que son recicladas las vesículas sinápticas, pero sabemos que el proceso implica la cobertura de la vesícula por clatrina y la proteína dinamina (Capítulo 4 y más adelante), y parece ser similar a los mecanismos conocidos en las células epiteliales (Fig. 14-12). Según esta hipótesis, el exceso de membrana procedente de las vesículas sinápticas que han sufrido exocitosis es reciclado a través de endocitosis en una organela intracelular denominada endosoma. La endocitosis y el reciclado tardan en completarse entre 30 segundos y 1 minuto.

Mediante mediciones de capacitancia se han detectado componentes más rápidos de la recuperación de membranas. Un dato importante es que la velocidad de recuperación de las membranas parece depender de la intensidad de la estimulación y de la exocitosis. Con estímulos relativamente débiles que liberan sólo unas pocas vesículas la recuperación de membrana es rápida y se produce en unos segundos (p. ej., véase la Fig. 14-9B). Los estímulos más intensos que inducen la liberación de más vesículas se acompañan de una recuperación de membranas más lenta. La forma más rápida de ciclo vesicular implica la liberación del transmisor a través de la apertura y el cierre transitorios del poro de fusión, sin fusión completa de membranas. La ventaja de esta liberación de tipo «besar y correr» es que permite un reciclado rápido de la vesícula para su posterior liberación porque sólo requiere el cierre del poro de fusión. Por tanto, en diferentes condiciones pueden existir tipos distintos de procesos de recuperación de membranas (Fig. 14-12).

En la liberación vesicular de transmisores están implicadas diversas proteínas

¿Cuál es la naturaleza de los mecanismos moleculares que determinan que las vesículas se acumulen cerca de las sinapsis, que acudan a las zonas activas, que se fusionen con la membrana en respuesta a la entrada de Ca^{2+} y que después se reciclen? Se han identificado proteínas que parecen: 1) fijar las vesículas para impedir su movilización accidental, 2) dirigir las vesículas a la zona activa, 3) acumular las vesículas en la zona activa y estimularlas para la fusión, 4) permitir la fusión y la exocitosis, y 5) recuperar las membranas fusionadas mediante endocitosis (Fig. 14-13).

Consideraremos en primer lugar las proteínas implicadas en la fijación y la movilización. Las vesículas que permanecen fuera de la zona activa representan una reserva del transmisor. No se mueven libremente en la terminal sino que están fijadas o ancladas a una trama de filamentos del citoesqueleto por acción de las *sinapsinas*, una familia de cuatro proteínas (Ia, Ib, IIa y IIb). De estas cuatro, las sinapsinas Ia y Ib son las mejor estudiadas. Ambas proteínas son sustratos para la proteína cinasa dependiente del AMPc y para la cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina. Cuando la sinapsina I no está fosforilada se supone que inmoviliza las vesículas sinápticas mediante fijación con filamentos de actina y otros componentes del citoesqueleto. Cuando la terminal nerviosa está despolarizada y entra el Ca^{2+}, la sinapsina I parece quedar fosforilada por la proteína cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina. La fosforilación libera las vesículas de su anclaje al citoesqueleto y las permiten dirigirse a la zona activa (Fig. 14-14).

El desplazamiento de las vesículas sinápticas hasta sus puntos de acoplamiento para la liberación del transmisor lo pueden llevar a cabo Rab3A y Rab3C, dos miembros de una clase de pequeñas proteínas relacionadas con la superfamilia del protooncogén *ras* que se unen al GTP y lo hidrolizan hacia GDP y fosfato inorgánico (Fig. 14-14B). Estas proteínas Rab se unen a las vesículas sinápticas a través de un grupo hidrocarbono hidrófobo que está unido de manera covalente al extremo carboxilo de la proteína Rab. La hidrólisis del GTP unido a Rab, con su conversión a GDP, puede ser importante para el desplazamiento correcto de las vesículas sinápticas hasta sus zonas apropiadas de acoplamiento. Durante la exocitosis, las proteínas Rab son liberadas desde las vesículas sinápticas hacia el citoplasma.

Tras el desplazamiento de una vesícula hasta su lugar de liberación se produce un complejo grupo de interacciones entre las proteínas de la membrana de la vesícula sináptica y las proteínas de la membrana presináptica. Estas interacciones parecen completar el acoplamiento de las vesículas y su preparación para fusionarse en respuesta a la entrada de Ca^{2+}. Este tipo de interacciones es

15

Neurotransmisores

Los mensajeros químicos deben cumplir cuatro criterios para ser considerados neurotransmisores

Sólo unas pocas sustancias de pequeña molécula actúan como transmisores

- Acetilcolina
- Aminas biógenas transmisoras
- Aminoácidos transmisores
- ATP y adenosina
- Los transmisores de pequeña molécula son captados activamente por las vesículas

Muchos péptidos neuroactivos sirven como transmisores

Los péptidos y los transmisores de molécula pequeña difieren en varios aspectos

Los péptidos y los transmisores de molécula pequeña pueden coexistir y liberarse conjuntamente

La eliminación del transmisor de la hendidura sináptica termina la transmisión sináptica

Resumen

LA TRANSMISIÓN QUÍMICA en las sinapsis se puede dividir en cuatro etapas: dos presinápticas y dos postsinápticas. Estas etapas son: 1) síntesis de sustancia transmisora, 2) almacenamiento y liberación del transmisor, 3) interacción del transmisor con un receptor en la membrana postsináptica, y 4) eliminación del transmisor de la hendidura sináptica. En el capítulo precedente hemos considerado las etapas 2 y 3, la liberación de los transmisores y cómo interaccionan con los receptores postsinápticos. Nos dirigimos ahora a las etapas inicial y final de la transmisión sináptica química, la síntesis de las moléculas empleadas como transmisores y su eliminación de la hendidura sináptica después de la acción sináptica.

Los mensajeros químicos deben cumplir cuatro criterios para ser considerados neurotransmisores

Antes de tratar en detalle los procesos bioquímicos que participan en la transmisión sináptica, es importante aclarar qué significa *transmisor químico*. El concepto se volvió familiar a principios de la década de los años 30, cuando Otto Loewi demostró la liberación de acetilcolina (ACh) a partir de las terminales del nervio vago en el corazón de rana, y Henry Dale publicó su trabajo sobre la transmisión colinérgica y adrenérgica. Los términos *colinérgica* y *adrenérgica* se introdujeron para indicar que una neurona emplea como neurotransmisor ACh o noradrenalina (o adrenalina). Desde entonces se han descubierto otras muchas sustancias que actúan como transmisores. Además, gracias a los trabajos de Bernard Katz sobre liberación cuántica en la década de los años 50 (véase Capítulo 14), se suele dar por hecho que las sustancias que actúan como transmisores se almacenan en vesículas en las sinapsis y se liberan por exocitosis. Sin embargo, algunas sustancias reconocidas como neurotransmisores se liberan directamente a la hendidura sináptica desde el citoplasma, además de por exocitosis. Por lo tanto, ha sido necesario modificar continuamente las ideas sobre los neurotransmisores para dar cabida a la nueva información sobre la biología de las neuronas y la farmacología de los receptores.

Como primera aproximación, podemos definir un transmisor como una sustancia liberada por una neurona en la sinapsis, que afecta de forma específica a una célula postsináptica, sea una neurona o un órgano efector, como una célula muscular o una glándula. Como ocurre

Cuadro 15-1. Sustancias transmisoras de pequeña molécula y sus enzimas biosintéticas esenciales

Transmisor	Enzimas	Actividad
Acetilcolina	Acetiltransferasa de colina	Específica
Aminas biógenas		
Dopamina	Tirosina hidroxilasa	Específica
Noradrenalina	Tirosina hidroxilasa y dopamina β-hidroxilasa	Específica
Adrenalina	Tirosina hidroxilasa y dopamina β-hidroxilasa	Específica
Serotonina	Triptófano hidroxilasa	Específica
Histamina	Histidina descarboxilasa	Especificidad incierta
Aminoácidos		
Ácido γ-aminobutírico	Descarboxilasa de ácido glutámico	Probablemente específica
Glicina	Enzimas que operan en el metabolismo general	Vía específica no determinada
Glutamato	Enzimas que operan en el metabolismo general	Vía específica no determinada

con otros muchos conceptos operativos en biología, el concepto de transmisor carece de precisión. Normalmente, los neurotransmisores difieren de las *hormonas* en que la célula postsináptica está próxima al lugar de liberación del transmisor, mientras que las hormonas se liberan al torrente sanguíneo para actuar sobre objetivos distantes. Sin embargo, los transmisores pueden actuar sobre objetivos situados a cierta distancia del lugar de liberación.

Los transmisores se diferencian de los *autacoides* en que el transmisor normalmente actúa sobre un objetivo diferente de la neurona que lo libera, mientras que el autacoide actúa sobre la célula que lo ha liberado. Sin embargo, en algunas sinapsis muchos transmisores reconocidos no sólo activan receptores en la célula postsináptica, sino también *autorreceptores*, receptores situados en la terminal de la que se ha desprendido el transmisor. Una característica importante de los neurotransmisores es que sus efectos son transitorios y duran entre milisegundos y minutos. No obstante, la acción de los neurotransmisores puede provocar cambios a largo plazo en la célula de actuación que duran horas o días.

A pesar de las dificultades para lograr una definición global, generalmente se aceptan como neurotransmisores un número limitado de sustancias de bajo peso molecular. Incluso en el caso de estas sustancias, a menudo resulta difícil demostrar su función como transmisor en una sinapsis determinada. A causa de estas dificultades, muchos neurobiólogos creen que no se debe admitir como neurotransmisor una sustancia si no cumple los siguientes criterios:

1. Es sintetizada en la neurona.
2. Está presente en la terminal presináptica y se libera en cantidad suficiente como para ejercer una acción definida en la neurona postsináptica u órgano efector.
3. Cuando se administra desde el exterior (como fármaco) en concentraciones razonables, imita exactamente la acción del transmisor de liberación endógena (por ejemplo, activa los mismos canales iónicos o vía de segundo mensajero en la célula postsináptica).
4. Existe un mecanismo específico para eliminarla de su lugar de acción (la hendidura sináptica).

El sistema nervioso emplea para la transmisión de señales dos tipos fundamentales de sustancias químicas: transmisores de pequeña molécula y péptidos neuroactivos, que son polímeros cortos de aminoácidos. Ambas clases de transmisores están alojadas en vesículas, pequeñas y grandes. Los neuropéptidos se empaquetan en vesículas grandes de núcleo denso, que liberan su contenido por un mecanismo de exocitosis similar al que se observa en las glándulas secretoras y las células cebadas. Los transmisores de pequeña molécula se guardan en pequeñas vesículas transparentes, que liberan su contenido por exocitosis en zonas activas asociadas estrechamente con canales de Ca^{2+} específicos (véase Capítulo 14). Las vesículas grandes de núcleo denso pueden contener también transmisores de pequeña molécula además de neuropéptidos. La mayoría de las neuronas contiene ambos tipos de vesículas, pero en proporciones diferentes. Las vesículas sinápticas pequeñas son características de neuronas que usan como transmisores acetilcolina, glutamina, GABA y glicina, mientras que las vesículas grandes de núcleo denso son típicas de las neuronas catecolaminérgicas y serotoninérgicas. La médula suprarrenal, que a menudo se emplea para estudiar la exocitosis, contiene sólo gránulos secretorios similares a los de las vesículas grandes de núcleo denso. Como las vesículas de núcleo denso pueden contener tanto transmisores de molécula pequeña como neuropéptidos, son importantes en la cotransmisión, que se trata más adelante en este capítulo.

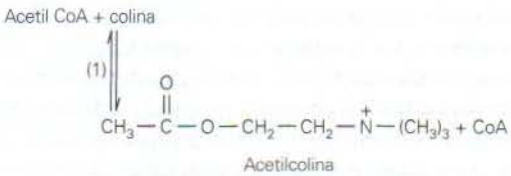
Sólo unas pocas sustancias de pequeña molécula actúan como transmisores

En general se admiten como transmisores nueve sustancias de bajo peso molecular. Ocho son aminas; de ellas , siete son aminoácidos o sus derivados (Cuadro 15-1). La novena es ATP o sus metabolitos. Las aminas mensajeras químicas comparten muchas semejanzas bioquímicas. Todas ellas son moléculas pequeñas cargadas que se forman en vías biosintéticas relativamente cortas y todas se sintetizan a partir de precursores derivados de los principales sustratos de hidratos de carbono del metabolismo intermediario. Como otras vías del metabolismo intermediario, la síntesis de estos neurotransmisores es catalizada por enzimas que, casi sin excepción, están en el citosol. El ATP, que se origina en las mitocondrias, es abundante en toda la célula.

Como en cualquier vía biosintética, normalmente, la síntesis global de aminas transmisoras esté regulada en una reacción enzimática. La enzima que la controla es con frecuencia característica de un tipo de neurona y suele faltar en otros tipos de neuronas maduras.

Acetilcolina

La acetilcolina es la única amina transmisora de bajo peso molecular admitida que no es un aminoácido ni deriva directamente de uno de ellos. La vía biosintética de la acetilcolina tiene sólo una reacción enzimática, catalizada por la colina acetiltransferasa (la etapa 1 en la reacción que se muestra a continuación). Esta transferasa es la enzima característica de la biosíntesis de ACh. El tejido nervioso no puede sintetizar colina, que procede de la dieta y llega por el torrente sanguíneo a las neuronas. El cosustrato, la acetilcoenzima A (acetil CoA), participa en numerosas vías metabólicas generales y no está limitado a las neuronas colinérgicas.



Acetilcolina

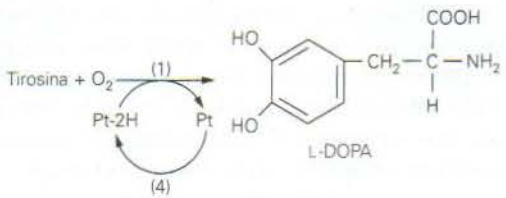
La acetilcolina es el transmisor empleado por las neuronas motoras de la médula espinal y por tanto se libera en todas las uniones neuromusculares de los vertebrados (Capítulo 11). En el sistema nervioso autónomo es el transmisor de todas las neuronas preganglionares, así como de las neuronas posganglionares parasimpáticas (Capítulo 49). Se emplea en numerosas sinapsis por todo el encéfalo. En concreto, en el núcleo basal, que tiene numerosas proyecciones a la corteza cerebral, son numerosos los cuerpos celulares que sintetizan ACh.

Aminas biógenas transmisoras

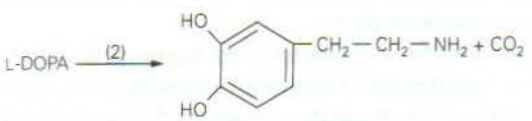
El término *amina biógena*, aunque impreciso desde el punto de vista químico, se ha empleado durante decenios para designar ciertos neurotransmisores. Este grupo comprende las catecolaminas y la serotonina. A menudo se designa también como amina biógena la histamina, un imidazol, pero su bioquímica difiere de la de las catecolaminas e indolaminas.

Todas las catecolaminas transmisoras —dopamina, noradrenalina y adrenalina— son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina en una vía biosintética común que contiene cinco enzimas: tirosina hidroxilasa, descarboxilasa de aminoácidos aromáticos, dopamina β-hidroxilasa, pteridina reductasa y feniletanolamina *N*-metil transferasa. Las catecolaminas poseen un núcleo catecol, un anillo bencénico 3,4 dihidroxilado.

La primera enzima, la tirosina hidroxilasa, (etapa 1, a continuación), es una oxidasa que convierte la tirosina en L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA). Esta enzima es la limitadora de la síntesis tanto de dopamina como de noradrenalina. Está presente en todas las células productoras de catecolaminas y requiere un cofactor de pteridina reducido, Pt-2H, que se regenera a partir de la pteridina (Pt) por otra enzima, la pteridina reductasa, que emplea NADH (paso 4, véase más adelante). (Esta reductasa no es específica de las neuronas.)

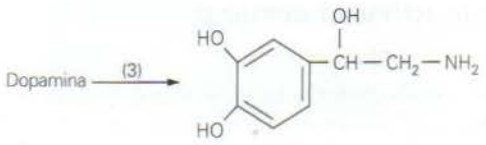


A continuación la L-DOPA es descarboxilada por la descarboxilasa (etapa 2, a continuación), para producir dopamina y CO_2:



Dopamina

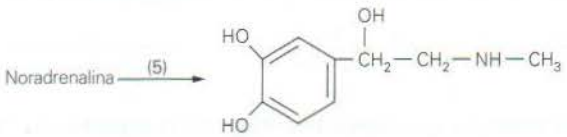
La tercera enzima en la secuencia, la dopamina β-hidroxilasa (etapa 3, a continuación), convierte la dopamina en noradrenalina. A diferencia de todas las restantes enzimas en la vía biosintética de los neurotransmisores de molécula pequeña, la dopamina β-hidroxilasa está asociada a membrana. La hidroxilasa está firmemente ligada a la superficie interna de las vesículas aminérgicas como una proteína periférica. En consecuencia, la noradrenalina se sintetiza en el interior de las vesículas, y es el único transmisor en el que ocurre esto.



Noradrenalina

En el sistema nervioso central la noradrenalina se emplea como transmisor por neuronas cuyo cuerpo celular está situado en el locus ceruleus, un núcleo del tronco encefálico con muchas funciones reguladoras complejas (Capítulo 61). Aunque estas neuronas adrenérgicas son relativamente escasas en número, se proyectan difusamente por toda la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal. En el sistema nervioso periférico la noradrenalina es el transmisor de las neuronas posganglionares del sistema nervioso simpático (Capítulo 49).

Además de estas cuatro enzimas biosintéticas catecolaminérgicas, una quinta enzima, la feniletanolamina-*N*-metil transferasa (etapa 5, a continuación), metila la noradrenalina para formar adrenalina (epinefrina) en la médula suprarrenal. Esta reacción requiere S-adenosilmetionina como donante de metilo. La transferasa es una enzima citoplásmica. Por ello, para que se forme adrenalina, su más inmediato precursor, la noradrenalina, ha de salir de las vesículas y pasar al citoplasma. Para que se libere la adrenalina, primero tiene que ser captada en las vesículas. Se cree que un pequeño número de neuronas del encéfalo emplean la adrenalina como transmisor.



Adrenalina

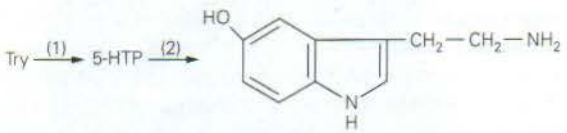
No todas las células que liberan catecolaminas expresan las cinco enzimas biosintéticas, aunque sí lo hacen las que liberan adrenalina. Las neuronas que emplean noradrenalina no expresan la metiltransferasa, y las neuronas que liberan dopamina no expresan la transferasa ni la dopamina β-hidroxilasa. Así, en el transcurso del desarrollo se puede regular de forma independiente la expresión de los genes que codifican las enzimas que sintetizan catecolaminas.

De las cuatro vías dopaminérgicas principales, tres salen de la sustancia negra del mesencéfalo (Capítulo 43). Una de ellas, la vía nigroestriada, es importante para el control del movimiento y está afectada en la enfermedad de Parkinson y en otros trastornos del movimiento (Capítulo 43). Las otras dos, la vía mesolímbica y mesocortical, son importantes para los afectos, las emociones y la motivación, y están alteradas en la esquizofrenia (Capítulo 60). La cuarta vía, dopaminérgica, se origina en el núcleo infundibular (arqueado) del hipotálamo y se proyecta hacia la hipófisis, donde regula la secreción de hormonas (Capítulo 49).

La síntesis de aminas biógenas está muy regulada. El resultado es que las cantidades de transmisor disponibles para la liberación pueden afrontar amplias variaciones de la actividad neuronal (Recuadro 15-1).

También pueden ser transmisores varias otras aminas que se dan en la naturaleza. Se sabe que tanto la tiramina como la octopamina son activas en los sistemas nerviosos de los invertebrados.

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), y el aminoácido esencial triptófano del que procede, pertenece a un grupo de compuestos aromáticos llamados indoles, con un anillo de cinco elementos que contiene nitrógeno unido a un anillo de benceno. Para sintetizar serotonina son necesarias dos enzimas: triptófano (Try) hidroxilasa (etapa 1, a continuación), y 5-hidroxitriptófano (5-HTP) descarboxilasa (etapa 2, a continuación).



Serotonina

La reacción que controla la vía es aquella catalizada por la primera enzima de la misma, la triptófano hidroxilasa. La triptófano hidroxilasa es similar a la tirosina hidroxilasa no sólo en su mecanismo catalítico, sino también en la secuencia de sus aminoácidos. Se cree que ambas enzimas proceden por reduplicación génica de una proteína ancestral, porque las dos hidroxilasas son sinténicas, es decir, están codificadas por genes próximos del mismo cromosoma (triptófano hidroxilasa, 11p15.3-p14; tirosina hidroxilasa, 11p15.5). La segunda enzima de la vía, la 5-hidroxitriptófano descarboxilasa, parece ser idéntica a la L-DOPA-descarboxilasa. En muchos tejidos no nerviosos hay enzimas con actividad similar, descarboxilasas de L-aminoácidos aromáticos.

Los cuerpos celulares de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en los núcleos del rafe del tronco encefálico y en torno a ellos. Estos núcleos participan en la regulación de la atención y en otras funciones cognitivas complejas. Las proyecciones de estas células (como las de las células noradrenérgicas del locus ceruleus) se distribuyen ampliamente por el encéfalo y la médula espinal. La serotonina (y posiblemente la noradrenalina) está involucrada en la depresión, el principal trastorno del estado de ánimo (Capítulo 61).

La histamina, como el aminoácido esencial histidina del que procede, contiene un anillo de cinco miembros con dos átomos de nitrógeno. Desde hace mucho tiempo se reconoce como autacoide activo cuando se libera de las células cebadas en la reacción inflamatoria y el control de los vasos, el músculo liso y las glándulas exocrinas (p. ej., la secreción de ácido gástrico rico en ácido).

Recuadro 15-1. La producción de noradrenalina varía con la actividad neuronal

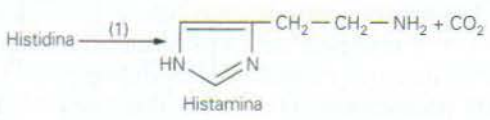
La producción de noradrenalina es capaz de seguir el ritmo de amplias variaciones de la actividad neuronal porque su síntesis está muy regulada. En los ganglios autónomos, la cantidad de noradrenalina se regula por vía transináptica. Con una actividad moderada de las neuronas presinápticas, que son tanto colinérgicas como peptidérgicas (VIP), los mensajeros químicos inducen al principio variaciones a corto plazo de los segundos mensajeros en las células adrenérgicas postsinápticas. Estas variaciones aumentan el suministro de noradrenalina por fosforilación dependiente del AMPc de la tirosina hidroxilasa, la primera enzima de la vía biosintética. La fosforilación aumenta la afinidad de la hidroxilasa por el cofactor de pteridina y disminuye la inhibición por retroacción de los productos finales, como la noradrenalina. A corto plazo, la fosforilación de la tirosina hidroxilasa sólo dura mientras el nivel de AMPc permanece elevado, porque la hidroxilasa fosforilada es rápidamente desfosforilada por fosfatasas proteicas.

Sin embargo, si la actividad presináptica se prolonga durante el tiempo suficiente, se producirán cambios en la producción de noradrenalina a más largo plazo. Si se somete a un animal a un estrés importante, se produce una intensa actividad presináptica y una activación persistente de la neurona adrenérgica postsináptica, lo que aumenta la demanda de síntesis de transmisor. Para afrontar este reto, se induce el gen de la tirosina hidroxilasa, y aumenta la producción de la proteína enzimática. En el soma celular se detectan mayores cantidades de tirosina hidroxilasa en horas, y en las terminaciones nerviosas días más tarde.

La liberación persistente de mensajeros químicos de la neurona presináptica desemboca en la activación prolongada de la vía del AMPc en la célula adrenérgica. La proteincinasa dependiente del AMPc no sólo fosforila las moléculas de tirosina hidroxilasa existentes, sino también una proteína activadora de la transcripción. Una vez fosforilado, este activador de la transcripción, denominado CREB (*c-AMP recognition element-binding protein;* proteína fijadora del elemento de reconocimiento del AMPc), se une a una secuencia intensificadora del ADN específica (llamada CRE, *cAMP-recognition element;* elemento de reconocimiento del AMPc), situada en dirección 5′ del gen de la hidroxilasa. La unión del activador de la transcripción al CRE facilita la unión de la polimerasa de ARN al promotor del gen, y por lo tanto aumenta la frecuencia de iniciación de la transcripción. Históricamente, esta inducción de la tirosina hidroxilasa constituyó el primer ejemplo de cómo un neurotransmisor altera la expresión de un gen.

Existe una gran similitud entre la secuencia de aminoácidos y la secuencia de ácidos nucleicos que codifican tres de estas enzimas biosintéticas: la tirosina hidroxilasa, la dopamina β-hidroxilasa y la feniletanolamina *N*-metiltransferasa. Esta similitud sugiere que las tres enzimas surgieron a partir de una proteína ancestral común. Además, las variaciones a largo plazo de la síntesis de estas tres enzimas están reguladas de forma coordinada en las neuronas adrenérgicas. En principio, la regulación coordinada sugirió que los genes que codifican estas enzimas podrían estar situados secuencialmente a lo largo del mismo cromosoma y que estarían controlados por el mismo promotor, como ocurre con los genes en un operón bacteriano. Pero en los seres humanos los genes de las enzimas biosintéticas de la noradrenalina no están localizados en el mismo cromosoma. Por tanto, es probable que la regulación coordinada se produzca por activación paralela a través de sistemas similares activadores de la transcripción.

La histamina es un transmisor tanto en invertebrados como en vertebrados. Se concentra en el hipotálamo, uno de los centros de regulación de la secreción hormonal (Capítulo 49). Se sintetiza a partir de la histidina por descarboxilación. Aunque no ha sido muy estudiada, la descarboxilasa (etapa 1, a continuación) que cataliza esta fase parece característica de las neuronas histaminérgicas.



La histamina es también un precursor de dos dipéptidos que se encuentran en el tejido nervioso. Una sintetasa cataliza la formación de carnosina (β-alanil histidina) a partir del aminoácido β-alanina y ATP. (Aunque la β-alanina está presente en condiciones normales en los tejidos, sólo los α-aminoácidos, que tienen tanto el grupo carboxilo como el amino en el carbono α, se pueden incorporar a las proteínas.) La misma enzima forma la homocarnosina (β-aminobutirilhistidina) a partir de histidina y ácido γ-aminobutírico (GABA). No se conocen las funciones de estos dos péptidos, pero la carnosina puede tener una función especial en las zonas olfativas del cerebro, donde está muy concentrada

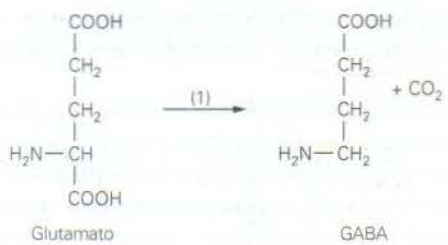
Aminoácidos transmisores

Aunque la acetilcolina y las aminas biógenas no son productos intermedios en las vías bioquímicas generales y sólo se producen en ciertas neuronas, los aminoácidos que funcionan como neurotransmisores son también componentes celulares universales. Dado que pueden ser sintetizados en las neuronas, ninguno de ellos es un aminoácido esencial. Entre ellos se cuentan el glutamato y la glicina.

El glutamato, el neurotransmisor más común en todo el sistema nervioso central, se produce a partir del α-cetoglutarato, un metabolito intermedio en el ciclo del ácido tricarboxílico del metabolismo intermediario, que no vamos a revisar aquí. Después de su liberación, el glutamato (y otros transmisores) es captado de la hendidura

sináptica tanto por las neuronas como por la neuroglia, como veremos más adelante en este capítulo. El glutamato captado por los astrocitos se convierte en glutamina por la glutamina sintetasa. Esta glutamina se difunde después de nuevo a las neuronas que emplean glutamato como transmisor, donde nuevamente es hidrolizada hacia glutamato. Una glutaminasa específica, responsable del salvamento de la molécula para reutilizarla como transmisor, está presente en estas neuronas en grandes concentraciones. El glutamato es excitador en los receptores ionotrópicos y regulador en los receptores metabotrópicos.

La glicina es el principal transmisor de las interneuronas inhibidoras de la médula espinal y probablemente se sintetiza a partir de la serina. No se ha estudiado su biosíntesis específica en las neuronas, pero es bien conocida su vía biosintética en otros tejidos. El aminoácido γ-aminobutírico (GABA) se sintetiza a partir del glutamato en una reacción catalizada por la descarboxilasa de ácido glutámico (etapa 1, a continuación):



Glutamato GABA

El GABA está presente en grandes concentraciones en todo el sistema nervioso central y también es detectable en otros tejidos (especialmente en las células insulares del páncreas y en la glándula suprarrenal). Una clase importante de interneuronas inhibidoras de la médula espinal lo emplea como transmisor. En el encéfalo el GABA es el principal transmisor inhibidor en diversas interneuronas inhibitorias, como las células en cesta del cerebelo, los gránulos del bulbo olfativo y las células amacrinas de la retina.

ATP y adenosina

El ATP y sus productos de degradación (por ejemplo, la adenosina) actúan como transmisores en algunas sinapsis. La adenina y la guanina, así como sus derivados, se denominan purinas; las pruebas de la existencia de una transmisión *purinérgica* son especialmente sólidas en las neuronas autónomas del conducto deferente, la vejiga y las fibras musculares del corazón; en los plexos nerviosos del músculo liso intestinal; y en algunas neuronas del encéfalo. La transmisión purinérgica es especialmente importante en la producción del dolor (Capítulo 24). El ATP liberado por el daño tisular excita las terminaciones libres del axón periférico de las fibras C de las células del ganglio de la raíz dorsal a través de un tipo de receptor ionotropo de purinas. El ATP liberado por la terminal del axón central de la célula ganglionar dorsal excita otro tipo de receptor ionotropo de purina en neuronas del asta posterior de la médula espinal.

Los transmisores de pequeña molécula son captados activamente por las vesículas

En principio puede causar perplejidad que aminoácidos comunes actúen como transmisores en unas neuronas pero no en otras. Este fenómeno demuestra que no basta la presencia de una sustancia en una neurona, incluso en cantidades sustanciales, para acreditar que funciona como transmisor. Con el fin de ilustrar este punto, veamos el siguiente ejemplo. El GABA es inhibidor en la unión neuromuscular de la langosta (y de otros crustáceos e insectos), y el glutamato es excitador. La concentración de GABA es unas 20 veces superior en las neuronas excitadoras que en las inhibidoras, y esto apoya la idea de que el GABA es el transmisor inhibidor en la unión neuromuscular de la langosta. Pero la concentración de glutamato, el transmisor excitador, es la misma tanto en las células excitadoras como en las inhibidoras. Por lo tanto, el glutamato tiene que estar repartido en compartimientos en esas neuronas; es decir, el *transmisor* glutamato debe mantenerse separado del glutamato *metabólico*. El glutamato transmisor ocupa el compartimiento de las vesículas sinápticas.

Aunque la presencia de un conjunto específico de enzimas biosintéticas puede determinar si una molécula pequeña puede ser empleada como transmisor por una neurona, no garantiza que ello será así. Por lo tanto, es frecuente que de poder liberar una sustancia como transmisor, esté concentrada en vesículas. Las concentraciones de transmisor en las vesículas son elevadas, del orden de 50-100 mM. Los mecanismos moleculares de concentración de neurotransmisores implican un transportador específico de determinada neurona y una ATPasa vesicular (V-ATPasa) común a las neuronas de todos los tipos (y que también se encuentra en el tejido glandular, como la médula suprarrenal). Empleando la energía generada por la hidrólisis del ATP citoplásmico, la V-ATPasa genera un gradiente de pH, o quimiosmótico, promoviendo la entrada de protones en la vesícula. (Una ATPasa similar, la F-ATPasa, actúa en las mitocondrias para producir ATP.) Los transportadores emplean después este gradiente de protones para impulsar a las moléculas del transmisor al interior de las vesículas en contra de su propio gradiente de concentración. Se han identificado cuatro tipos de transportadores: uno para la acetilcolina, un segundo para las aminas transmisoras, un tercero para el glutamato, y el cuarto para el GABA y la glicina. Todas estas proteínas abarcan 12 veces el espesor de la membrana de la vesícula, y se cree que están lejanamente emparentadas con una clase de transportadores bacterianos de farmacorresistencia. (Aunque su función es parecida, los transportadores de las vesículas son diferentes de los de la membrana externa, que se aborden más adelante en este capítulo.)

En cada uno de los cuatro tipos de transportadores vesiculares la molécula ionizada de transmisor se intercambia por dos protones (Fig. 15-1A). Como el mantenimiento del gradiente de pH requiere la hidrólisis del ATP, la captación del transmisor al interior de las vesículas depende de la energía. La captación de los transmisores ha de ser rápida, porque el reciclaje de las vesículas sinápticas también tiene que ser bastante veloz para mantener el suministro de transmisor disponible para su liberación (Véase Capítulo 14). Aunque la especificidad de los transportadores es bastante notable —el transportador de acetilcolina no transporta colina ni otro transmisor, y el de glutamato apenas transporta aspartato— la afinidad por sus transmisores puede ser bastante baja. Por ejemplo, la K_m para la acetilcolina o el glutamato es aproximadamente de 0.3 mM, y para el GABA de 5-10 mM. Sin embargo, esta baja afinidad probablemente no limita la transmisión sináptica, porque la concentración de estas sustancias en el citoplasma es normalmente elevada. Por el contrario, la afinidad del transportador de aminas por las monoaminas es mucho mayor ($K_m \sim 1 - 15\ \mu M$), y la baja concentración citoplásmica de estos transmisores puede ser limitadora, como lo es en la regulación transináptica de la noradrenalina (véase Recuadro 15-1). Una prueba más de que la captación de monoaminas es un paso importante en la regulación es que el ARNm del transportador de aminas experimenta una regulación al alza en las condiciones de estrés que provocan un incremento de noradrenalina a largo plazo.

Tanto en las membranas de las vesículas sinápticas pequeñas como en las vesículas grandes de núcleo denso hay transportadores y V-ATPasas. Como cualquier mecanismo específico de control de un proceso fisiológico, los transportadores vesiculares son el objetivo de medicamentos. La mayoría de los fármacos estudiados hasta la fecha tienen como objetivo el transportador de aminas. La reserpina y la tetrabenazina inhiben la captación de aminas transmisoras uniéndose al transportador, y ambas se han empleado como antipsicóticos. Se cree que los psicoestimulantes anfetamina y 3,4,-metilendioximetanfetamina («éxtasis») provocan una disminución de las aminas transmisoras de las vesículas disipando el gradiente de pH. El éxtasis compite también con las aminas transmisoras y por tanto se supone que interacciona directamente con el transportador.

Los fármacos suficientemente parecidos al transmisor natural pueden actuar como *falsos transmisores*. Éstos están empaquetados en las vesículas y se liberan como si fueran transmisores verdaderos, pero a menudo sólo se unen débilmente, o no se unen en absoluto, al receptor postsináptico del transmisor natural. Así pues, su liberación disminuye la eficacia de la transmisión. Varios fármacos empleados para tratar la hipertensión, como las feniletilaminas, son captados por las terminales adrenérgicas y reemplazan a la noradrenalina en las vesículas sinápticas. Cuando son liberados, estos fármacos no son tan potentes como la noradrenalina en los receptores adrenérgicos postsinápticos. Algunos de estos medicamentos han de ser captados de forma activa por las neuronas a través de transportadores presentes en la membrana externa de la célula. Trataremos de estas moléculas transportadoras más adelante en este capítulo.

Muchos péptidos neuroactivos sirven como transmisores

Con una excepción (la dopamina β-hidroxilasa) las enzimas que catalizan la síntesis de los neurotransmisores de bajo peso molecular se encuentran en el citoplasma. Estas enzimas se sintetizan en polisomas libres en el cuerpo celular y se distribuyen por toda la neurona mediante el flujo axoplásmico lento. Así, las moléculas transmisoras pequeñas se pueden formar en todas las partes de la neurona y, lo que es más importante, estos transmisores se pueden sintetizar en las terminales nerviosas donde se liberan.

Por el contrario, los péptidos neuroactivos derivan de proteínas secretorias que se forman en el cuerpo celular. Como otras proteínas secretorias, los péptidos neuroactivos o sus precursores se procesan primero en el retículo endoplásmico y posteriormente emigran al aparato de Golgi para continuar su elaboración. Abandonan el aparato de Golgi en gránulos secretorios destinados a convertirse en vesículas grandes de núcleo denso y son transportados a las terminales mediante transporte axónico rápido.

Más de 50 péptidos cortos son farmacológicamente activos en las neuronas (Cuadro 15-2). Estos péptidos causan inhibición o excitación, o ambas, cuando se aplican a las neuronas de actuación adecuadas. Algunos de estos péptidos se habían identificado anteriormente como hormonas con objetivos conocidos fuera del encéfalo (por ejemplo, angiotensina y gastrina) o como productos de secreción neuroendocrina (por ejemplo, oxitocina, vasopresina, somatostatina, hormona luteinizante, hormona liberadora de tirotropina). Estos péptidos, además de ser hormonas en algunos tejidos, también actúan como transmisores cuando se liberan cerca de su lugar de acción. El estudio de los péptidos neuroactivos tiene especial importancia, porque se ha implicado a algunos de ellos en la regulación de la percepción sensorial y de las emociones. Por ejemplo, algunos péptidos (sustancia P y encefalinas) se localizan preferentemente en muchas regiones del sistema nervioso central que participan en la percepción del dolor; otros regulan complejas respuestas al estrés (hormona estimuladora de los melanocitos γ, corticotropina y β-endorfina).

Aunque la diversidad de los péptidos neuroactivos es enorme, como clase estos mensajeros químicos compar-

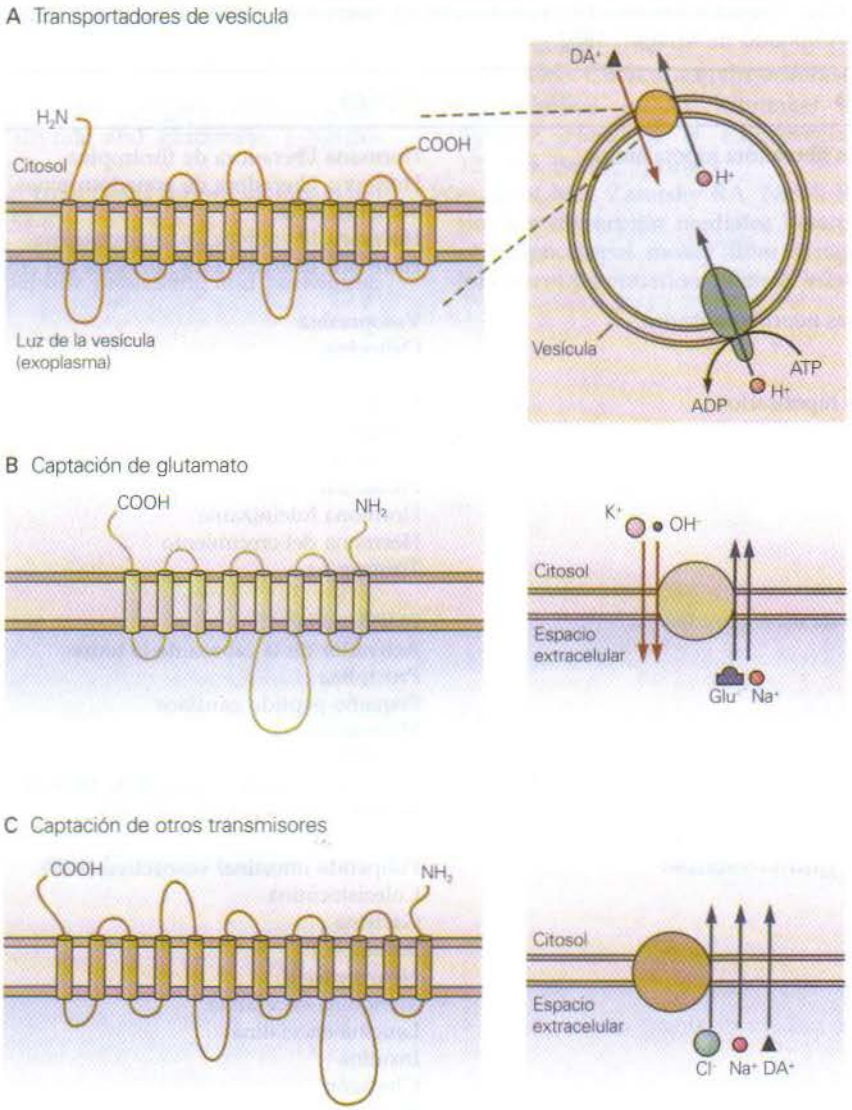


Figura 15-1. El transporte de transmisores de pequeña molécula desde el citosol a las vesículas o desde la hendidura sináptica al citosol requiere energía. La energía es necesaria porque el transporte se realiza normalmente desde una región de baja concentración a una de concentración mayor. El transporte se logra por transportadores, unas proteínas de gran tamaño que abarcan el espesor de la membrana y transportan una molécula a través de la membrana en vez de permitir que pase por un poro, como sucede en los canales iónicos. Por tanto, el mecanismo de los transportadores es similar al de las enzimas.

A. Los neurotransmisores son empaquetados en las vesículas sinápticas por los transportadores de vesículas. Estas proteínas abarcan 12 veces el espesor de la membrana y catalizan la captación de moléculas de transmisor cargadas (aquí se muestran como dopamina DA^+) intercambiándolas por protones. Como la concentración de dopamina en las vesículas suele ser muy superior a la existente en el citosol que las rodea, se requiere energía, que se obtiene del gradiente de protones establecido por la ATPasa de la vesícula (V-ATPasa). Esta ATPasa provoca el flujo de iones de H^+ al interior de las vesículas, creando un gradiente de pH (pH del citosol, 7.2, de las vesículas, 5.5). La energía necesaria para mantener este gradiente quimiosmótico deriva de la hidrólisis del ATP.

B. El transmisor glutamato es captado de la hendidura sináptica al citosol por una proteína transportadora que se supone posee entre 6 y 8 dominios que abarcan la membrana. La energía necesaria para mover glutamato desde el espacio extracelular, donde está muy diluido, deriva del cotransporte de Na^+ al interior de la terminal. El gradiente electroquímico para el flujo de Na^+ hacia el interior se genera por la diferencia de concentración de Na^+ (muy superior en el exterior de la célula que en el citosol) y el potencial de reposo negativo. La captación de glutamato requiere cotransporte de Na^+ y contratransporte de K^+ y un ion hidroxilo.

C. Otros transmisores se eliminan de la hendidura sináptica por un transportador específico de cada transmisor. Estas proteínas atraviesan 12 veces el espesor de la membrana y están estrechamente emparentadas entre sí, no están relacionadas con los transportadores de glutamato, y su parentesco con los transportadores vesiculares es lejano. Todas ellas requieren cotransporte de Na^+ y Cl^-. Como en el caso de la captación del glutamato, las impulsa la energía derivada del gradiente de Na^+.

Cuadro 15-2. Péptidos cerebrales neuroactivos de mamíferos clasificados por la localización tisular. (Ampliado de Krieger, 1983.)

Categoría	Péptido
Hormona liberadora hipotalámica	Hormona liberadora de tirotropina
	Hormona liberadora de gonadotropinas
	Somatostatina
	Hormona liberadora de corticotropina
	Hormona liberadora de hormona del crecimiento
Hormonas neurohipofisarias	Vasopresina
	Oxitocina
Péptidos hipofisarios	Corticotropina
	β-endorfina
	Hormona estimuladora de los melanocitos α
	Prolactina
	Hormona luteinizante
	Hormona del crecimiento
	Tirotropina
Péptidos de invertebrados	FMRFamida[1]
	Activador de la cabeza de la hidra
	Proctolina
	Pequeño péptido cardíaco
	Miomodulinas
	Bucalinas
	ELH (hormona de la puesta de huevos)
	Péptidos de las células en bolsa
Péptidos gastrointestinales	Polipétido intestinal vasoactivo (VIP)
	Colecistocinina
	Gastrina
	Sustancia P
	Neurotensina
	Metionina-encefalina
	Leucina-encefalina
	Insulina
	Glucagón
	Bombesina
	Secretina
	Somatostatina
	Hormona liberadora de tirotropina
	Motilina
Corazón	Péptido natriurético auricular
Otros	Angiotensina II
	Bradicinina
	Péptido(s) del sueño
	Calcitonina
	CGRP[2]
	Neuropéptido Y
	Neuropéptido Yy
	Galanina
	Sustancia K (neurocinina A)

[1] Fen-Met-Arg-Fen-NH_2.
[2] Péptido relacionado con el gen de la calcitonina.

ten una biología celular común. Una característica general llamativa es que los péptidos neuroactivos se agrupan en familias cuyos miembros tienen secuencias de aminoácidos similares. Se han identificado por lo menos 10; en el Cuadro 15-3 figura una lista de las siete familias principales. ¿Cómo se ha determinado el parentesco entre los péptidos? La forma más directa es comparar las secuencias de aminoácidos de los péptidos o las secuencias de bases de los nucleótidos de los genes que los codifican.

Habitualmente, en la producción de los péptidos neurotransmisores varios péptidos neuroactivos diferentes son codificados por un único ARNm continuo, que se traduce a un gran precursor proteico, o *poliproteína.* (Fig. 15-2). (Las poliproteínas a menudo reciben el nombre de *prohormonas* o *preprohormonas.*) La producción a partir de un gran precursor en ocasiones sirve como mecanismo de amplificación, debido a que se puede generar más de una copia del mismo péptido a partir de una poliproteína. Pueden encontrarse ejemplos de ello en la familia de péptidos opiáceos, en la que se escinden a partir de un precursor varios péptidos diferentes con actividad opiácea. (Los péptidos opioides proceden de tres precursores de poliproteína diferentes, cada uno de los cuales es el producto de un gen distinto. Estos genes, aunque están relacionados, no son sinténicos en los seres humanos, y cada uno de ellos se encuentra en un cromosoma diferente.) Otro ejemplo es el precursor del glucagón, que contiene dos copias de la hormona. A veces, los propósitos biológicos que se cumplen son más complicados, porque se pueden generar péptidos de funciones relacionadas o antagonistas a partir del mismo precursor.

El procesamiento de más de un péptido funcional a partir de una única poliproteína no es en modo alguno privativo de los mensajeros químicos peptídicos. Este mecanismo fue descrito por primera vez en proteínas codificadas por virus ARN pequeños. Se producen varios polipéptidos víricos a partir de la misma poliproteína vírica y todos ellos contribuyen a la generación de nuevas partículas víricas. Como en el caso del virus, donde las diferentes proteínas sirven manifiestamente a un propósito biológico común, (la formación de nuevos virus), un polipéptido neuronal producirá en muchos casos péptidos que colaboren en un objetivo conductual común.

Un ejemplo especialmente llamativo de esta forma de sinergia es el grupo de péptidos formados a partir de la proteína precursora ELH (*egg-laying hormone;* hormona de puesta de huevos), una serie de neuropéptidos que gobiernan la conducta de reproducción del molusco marino *Aplysia. Aplysia* pone sus huevos, contenidos en receptáculos continuos, en largos filamentos, cada uno de los cuales contiene más de un millón de huevos. La expulsión de un filamento de huevos se produce por la contracción de músculos del conducto reproductor. A medida que se expulsa el filamento de huevos, el latido cardíaco del animal se acelera, aumenta su respiración, y el molusco toma con la boca la tira emergente. Entonces levanta su cabeza y la agita hacia delante y hacia atrás, ayudando así a la salida del filamento del conducto, y lo teje en una única madeja, que el animal fija sobre una roca u otro soporte sólido. Estas conductas diversas están reguladas al menos por cuatro fragmentos peptídicos cortados de la misma poliproteína precursora ELH. La ELH puede actuar como hormona, causando la contracción de los músculos del conducto, y también como neurotransmisor sobre varias neuronas que participan en las conductas, al igual que otros péptidos escindidos de la poliproteína.

El procesamiento de los precursores de poliproteínas a neuropéptidos activos tiene lugar en el sistema principal de las membranas intracelulares y en las vesículas. Se producen varios péptidos a partir de una poliproteína única por escisiones proteolíticas específicas catalizadas por proteasas presentes en estos sistemas de membranas internas. Algunas de estas enzimas son proteasas de serina, una clase que comprende las enzimas pancreáticas tripsina y quimotripsina. Se denominan proteasas de serina porque todas ellas tienen un residuo de serina, cuyo grupo hidroxilo participa en la reacción de escisión, en el centro catalítico. Como ocurre con la tripsina, el enlace peptídico roto viene determinado por la presencia de uno o dos residuos de aminoácidos dibásicos (lisina y arginina). La rotura se produce entre el residuo X y el par de residuos dibásicos (p. ej., -X-Lis-Lis, -X-Lis-Arg, -X-Arg-Lis, ó -X-Arg-Arg). Aunque es frecuente la rotura en residuos dibásicos, lo habitual es que tenga lugar en residuos básicos únicos, y las poliproteínas a menudo se rompen en enlaces peptídicos entre aminoácidos en secuencias diferentes de -X-aminoácido básico.

Otros tipos de peptidasas también catalizan la proteólisis limitada necesaria para procesar poliproteínas en los péptidos neuroactivos. Entre ellas figuran las endopeptidasas de tiol (de mecanismos catalíticos análogos a los de la pepsina), las aminopeptidasas (que eliminan el aminoácido N-terminal del péptido), y la carboxipeptidasa B (una enzima que elimina un aminoácido del extremo N-terminal del péptido si es básico).

El procesamiento de los precursores de poliproteína es un paso esencial a la hora de determinar qué péptidos se liberarán por una neurona peptidérgica. Las neuronas con el mismo gen que codifican una poliproteína pueden liberar distintos neuropéptidos por diferencias en la forma de procesamiento de la poliproteína en cada una de las neuronas. Un ejemplo es la proopiomelanocortina (POMC), una de las tres ramas de la familia de los opioides. Se encuentra el mismo ARNm de POMC en los lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis, en el hipotálamo y en otras regiones del encéfalo, además de en la placenta y en el tubo digestivo, pero en cada uno de estos tejidos se generan y liberan diferentes péptidos. Aún no se sabe cómo se produce el procesamiento diferencial, pero la información existente sobre la bioquímica de las proteínas de membrana y los productos de secreción (véase Capítulo 5) sugiere

Cuadro 15-3. Algunas familias de péptidos neuroactivos

Familia	Péptidos miembros
Opioides	Opiocortinas, encefalinas, dinorfina, FMRFamida
Hormonas neurohipofisarias	Vasopresina, oxitocina, neurofisinas
Taquicininas	Sustancia P, fisalaemina, casinina, uperoleína, eledoisina, bombesina, sustancia K
Secretinas	Secretina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo, péptido inhibidor gástrico, factor liberador de hormona del crecimiento, isoleucinamida de histidina peptídica
Insulinas	Insulina, factores de crecimiento análogos a insulina I y II
Somatostatinas	Somatostatinas, polipéptido pancreático
Gastrinas	Gastrina, colecistocinina

dos mecanismos verosímiles. Dos neuronas pueden procesar la misma poliproteína de forma diferente porque contienen proteasas de distintas especificidades en las luces del retículo endoplásmico interno y en el aparato de Golgi y las vesículas. Por otro lado, las dos neuronas pueden contener las mismas proteasas procesadoras, pero cada célula puede glucosilar la poliproteína común en lugares diferentes, protegiendo así de la escisión lugares diferentes del polipéptido.

Los péptidos y los transmisores de molécula pequeña difieren en varios aspectos

Algunos péptidos satisfacen varios de los cuatro criterios establecidos para definir una sustancia como neurotransmisor, y algunos péptidos cumplen los cuatro. Sin embargo, el metabolismo de los péptidos difiere en varios aspectos importantes del de los transmisores de pequeña molécula aceptados: en su lugar de síntesis, en el tipo de vesícula en que se almacenan y en el mecanismo de liberación por exocitosis. Los péptidos neuroactivos sólo se sintetizan en el cuerpo celular porque su síntesis requiere la formación de enlaces peptídicos sobre los ribosomas, mientras que los transmisores de molécula pequeña se sintetizan principalmente en las propias terminales. No existe mecanismo de captación de los neuropéptidos, mientras que los transmisores de molécula pequeña son rápidamente concentrados por las vesículas.

Los péptidos se almacenan en vesículas grandes de núcleo denso, que se originan a partir de la red *trans*-Golgi siguiendo una vía diferente de la de las vesículas sinápticas de pequeña molécula. Las vesículas grandes de núcleo denso son homólogas a los gránulos secretorios de las células no neuronales y siguen la vía secretoria «regulada». Por otra parte, la membrana de las vesículas sinápticas sigue la vía secretoria «constitutiva», como endosomas tempranos; cuando alcanza las terminales nerviosas esta membrana no funciona directamente sino que debe ser procesada en las vesículas sinápticas antes de ser realmente operativa en la liberación de neurotransmisor. Aunque los dos tipos de vesículas contienen muchas proteínas similares, las vesículas grandes de núcleo denso carecen de varias proteínas necesarias para la liberación localizada en zonas activas y el posterior reciclaje. Así, mientras que las membranas de las vesículas sinápticas son recicladas, las membranas de las vesículas grandes de núcleo denso sólo se emplean una vez. Como las vesículas sinápticas pueden rellenarse rápidamente con los transmisores de molécula pequeña sintetizados de nuevo en las terminales, la liberación puede ser a la vez rápida y sostenida. Sin embargo, con los péptidos, una vez que se produce la liberación ha de llegar un nuevo suministro de péptido desde el cuerpo celular antes de que se pueda liberar nuevamente.

Las vesículas secretorias grandes liberan su contenido por un mecanismo de exocitosis no especializado de las células nerviosas que puede tener lugar en cualquier sitio a lo largo de la membrana de las terminales. Como en otros ejemplos de secreción regulada, la exocitosis de las vesículas grandes depende de una elevación general del Ca^{2+} intracelular, mientras que la exocitosis de las vesículas sinápticas depende de un incremento local de Ca^{2+} en dominios próximos a la zona activa. Por tanto, la liberación de neuropéptidos de las vesículas de núcleo denso requiere en los casos típicos mayores frecuencias de estimulación que la liberación de transmisores de las vesículas sinápticas.

Los péptidos y los transmisores de molécula pequeña pueden coexistir y liberarse conjuntamente

Los péptidos neuroactivos, los transmisores de molécula pequeña y otras moléculas neuroactivas pueden coexistir en la misma neurona. En las neuronas maduras la combinación suele consistir en uno de los transmisores de molécula pequeña y uno o más péptidos derivados de una clase de poliproteína. Por ejemplo, una neurona pre-

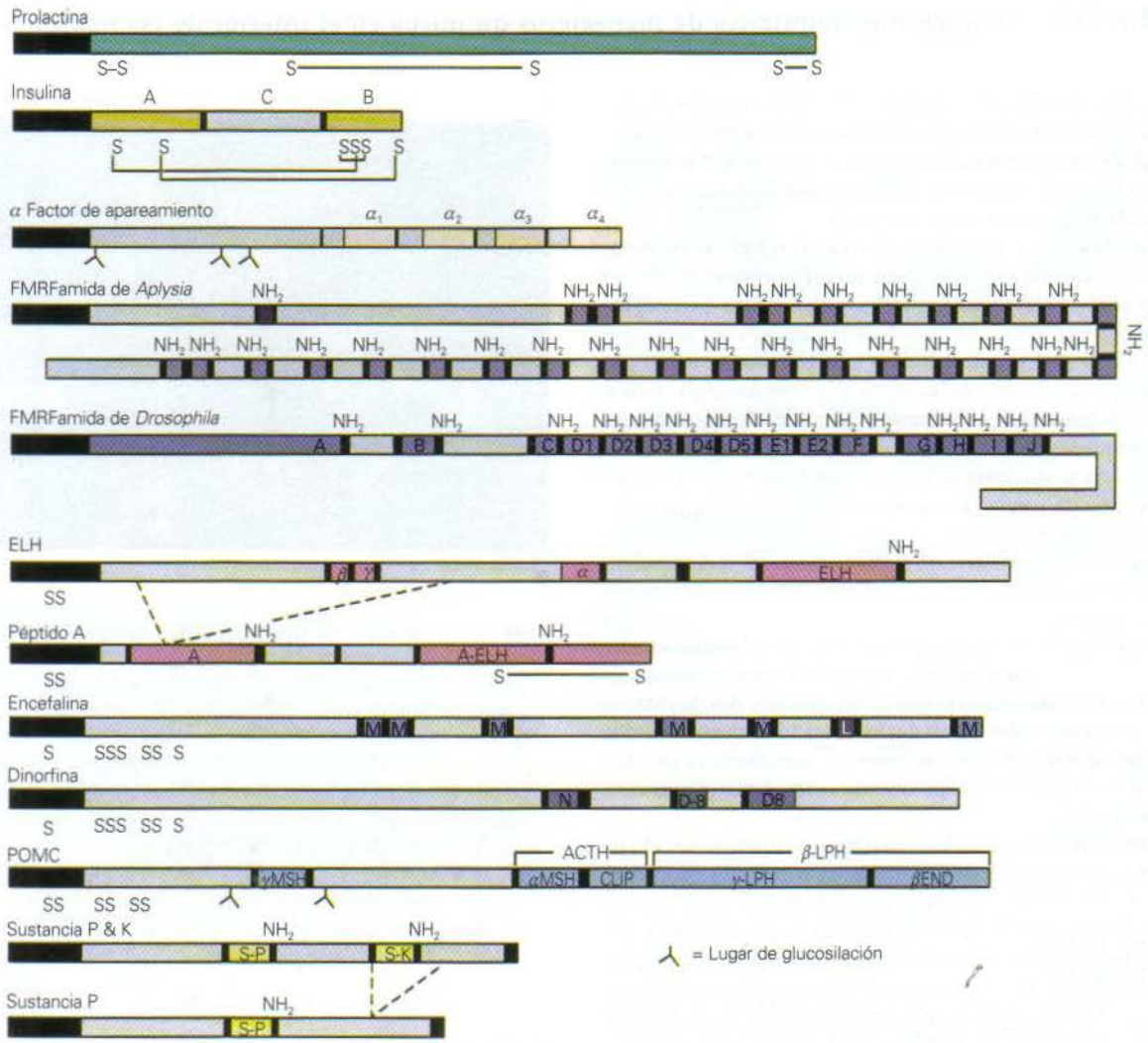


Figura 15-2. Estructura de varios precursores de hormonas y neuropéptidos. La traducción de cada preprohormona se inicia por una secuencia señal hidrófoba (**barras negras**). Las escisiones internas en los residuos básicos están indicadas en la secuencia por **barras verticales**. Están nombrados varios de los péptidos activos, y los residuos de cisteína (**S**) y de azúcar (**en forma de Y invertida**) están indicados en la parte inferior del esquema.

En el caso de la **prolactina** la hormona madura surge de la supresión de la secuencia de señal y la formación de tres pares de puentes disulfuro. El precursor de **insulina** se fragmenta en dos lugares internos, produciendo las dos cadenas A y B unidas por disulfuro de la insulina madura y el péptido C. El **factor de apareamiento *α*** de la levadura es procesado por escisión endoproteolítica en residuos dibásicos, seguida de recortes por diaminopeptidil peptidasa para generar cuatro copias del factor apareamiento (α_1-α_4). El precursor de **FMRFamida de *Aplysia*** codifica 28 copias del tetrapéptido (**violeta claro**) y una única copia de un péptido estrechamente emparentado con la FMRFamida (**violeta oscuro**). El precursor de **FMRFamida de *Drosophila*** codifica al menos 15 péptidos previstos con 10 estructuras diferentes. El precursor de la **hormona de la puesta de huevos (ELH)** codifica al menos cuatro péptidos fisiológicamente activos: péptidos α, β y γ de las células en bolsa, así como la ELH. El precursor del **péptido A** es bastante similar al precursor de ELH; la diferencia fundamental es una deleción de una secuencia de 240 aminoácidos que comprende los péptidos α y γ de las células en bolsa (indicada por **líneas discontinuas**) y cambios de bases únicas que afectan a los patrones de escisión y amidación y a los puentes disulfuro.

También se muestra la familia de péptidos que da origen a los péptidos opiáceos. El precursor de **encefalina** origina seis péptidos de Met (**M**) encefalina y uno de Leu (**L**) encefalina. El precursor de **dinorfina** se escinde al menos en tres péptidos, relacionados con la Leu encefalina. El precursor de la **propiomelanocortina (POMC)** se procesa de manera diferente en distintos lóbulos de la hipófisis, dando lugar a la hormona estimuladora de los melanocitos α (α-MSH) y γ-MSH, el péptido del lóbulo intermedio análogo a la corticotropina (CLIP), y β-lipotropina (β-LPH). La β-LPH se escinde para producir γ-LPH y β-endorfina (β-END). Las escisiones endoproteolíticas en la corticotropina (ACTH) y la β-LPH se producen en el lóbulo intermedio, pero no en el lóbulo anterior. Los cortes y empalmes alternativos del ARN generan dos prohormonas que originan la **sustancia P (S-P)** sola o tanto S-P como **sustancia K (S-K).** (Adaptado de Sossin y cols., 1989.)

Recuadro 15-2. Detección histoquímica de mensajeros químicos en el interior de las neuronas

Una tarea importante para estudiar cómo funcionan las neuronas es identificar los mensajeros químicos que emplean. Se dispone de poderosas técnicas histoquímicas para detectar sustancias transmisoras de molécula pequeña y péptidos neuroactivos en cortes histológicos de tejido nervioso.

Las catecolaminas y la serotonina, cuando reaccionan con vapor de formaldehído, forman derivados fluorescentes. En un ejemplo inicial de histoquímica de los transmisores, los neuroanatomistas suecos Bengt Falck y Nils Hillarp encontraron que esta reacción se puede emplear para localizar transmisores con el microscopio de fluorescencia (óptico) en condiciones controladas adecuadamente. Como las vesículas individuales son demasiado pequeñas para verse con el microscopio óptico, la histofluorescencia sólo consigue localizar los transmisores en una célula nerviosa de forma relativamente imprecisa (por ejemplo, en el citoplasma o en el núcleo). La posición exacta de las vesículas se puede inferir comparando la distribución de la fluorescencia con el microscopio óptico con la posición de las vesículas con el microscopio electrónico.

En condiciones especiales se puede extender el análisis histoquímico al nivel ultraestructural. Fijando el tejido nervioso en presencia de permanganato potásico, cromato o sales de plata se intensifica la electrodensidad de las vesículas que contienen aminas biógenas y por tanto se pone de manifiesto el elevado número de vesículas de núcleo denso característico de las neuronas aminérgicas.

También es posible identificar neuronas que expresan el gen de una determinada enzima transmisora o péptido precursor. Muchos de los métodos de detección de ARNm específico se basan en el fenómeno de la hibridación de ácidos nucleicos. Un método especialmente elegante es la hibridación *in situ*. Dos cadenas individuales de un polímero de ácido nucleico se emparejarán si su secuencia de bases es complementaria. En la hibridación *in situ*, el filamento de ADN no codificador (cadena negativa o antisentido o su ARN correspondiente) se aplica a cortes de tejido en condiciones apropiadas para la hibridación con el ARNm endógeno (de sentido). Si las sondas están marcadas con un isótopo radiactivo, la autorradiografía pondrá de manifiesto las localizaciones de las neuronas que contienen el complejo formado entre la hebra de ácido nucleico complementario y el ARNm. Cuando se marcan oligonucleótidos sintéticos con nucleótidos que contienen análogos de bases marcados químicamente o análogos de bases inmunorreactivos, el híbrido se puede localizar por citoquímica. Ambas marcas se pueden usar a la vez, como se muestra en la Figura 15-3.

Las sustancias transmisoras se pueden localizar también por inmunocitoquímica. Es posible localizar con éxito por autorradiografía aminoácidos, aminas biógenas y neuropéptidos transmisores porque tienen un grupo amino primario que permite su fijación covalente *in situ* en el interior de las neuronas; este grupo se entrelaza con las proteínas por la acción de los aldehídos, el método habitual de fijación en microscopia.

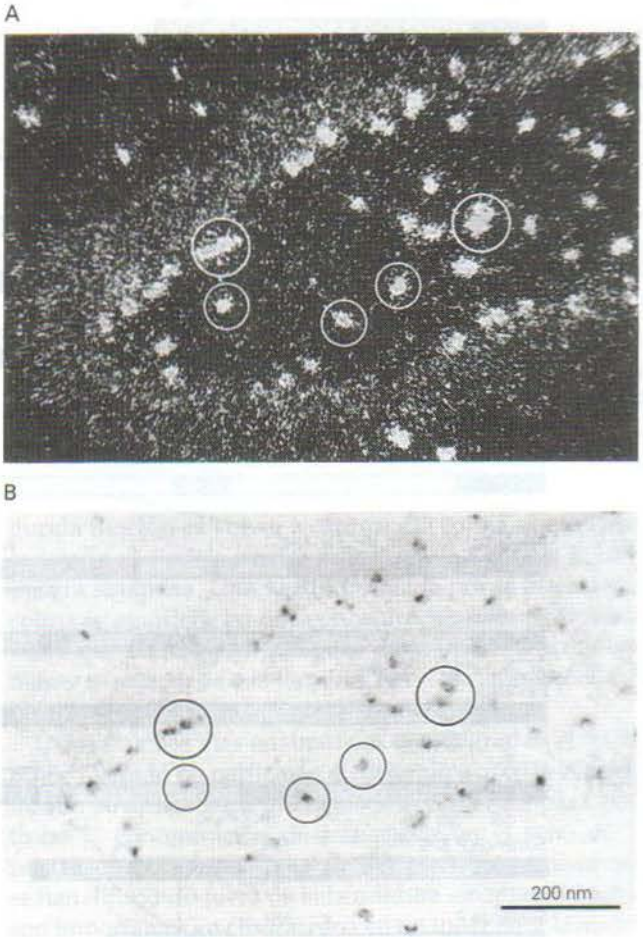


Figura 15-3. La hibridación *in situ* muestra la distribución del ARNm de la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), la enzima específica de biosíntesis de GABA, y de GAT-1, un transportador específico de GABA, en un corte de hipocampo de rata visto con el microscopio óptico.

A. La sonda para GAT-1 se marcó en su extremo con α-^{35}S-dATP. La sonda de GAT-1 se visualizó por cúmulos de gránulos de plata en la emulsión fotográfica autorradiográfica superpuesta. Las neuronas que expresan las dos transcripciones están marcadas por el producto de la reacción de fosfatasa y por los gránulos de plata. Los **círculos** rodean los cuerpos neuronales que contienen las dos etiquetas.

B. Hibridación *in situ* de ARNm de GAD realizada con una sonda de oligonucleótido ligada a la enzima fosfatasa alcalina. La sonda de GAD se visualizó por la acumulación del producto coloreado de la reacción de la fosfatasa alcalina en el citoplasma. Los **círculos** rodean áreas que contienen las células de la máxima reactividad. (Cortesía de Sara Augood.)

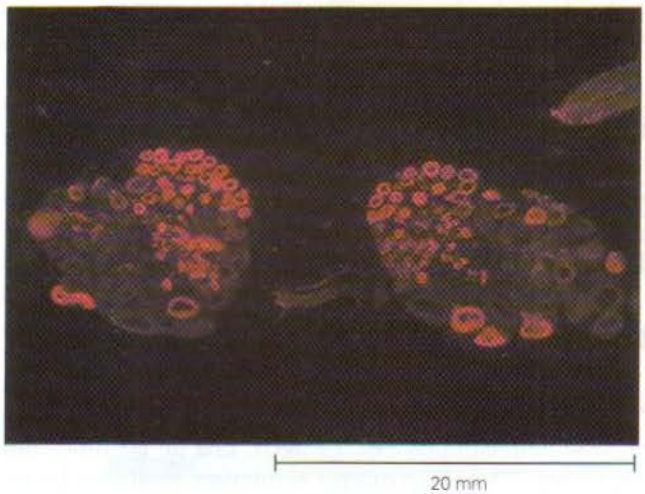


Figura 15-4. Una técnica inmunoquímica visualiza un neuropéptido. El ganglio bucal de *Aplysia* contiene las neuronas sensitivas, las neuronas motoras y las interneuronas que controlan los movimientos rítmicos del aparato de alimentación del animal. Un corte simétrico bilateral realizado con criostato del ganglio del aparato bucal está marcado con un anticuerpo contra FMRFamida. La tinción muestra la presencia de inmunorreactividad de FMRFamidda en el subconjunto de las neuronas, que comprende tanto neuronas sensitivas (la mayoría de las células con los somas de pequeño diámetro) como motoras (células con somas de diámetro mayor). Algunas de estas células contienen uno o más péptidos o transmisores convencionales como la acetilcolina. (Cortesía de P. E. Lloyd, M. Frankfurt, P. Stevens, I. Kupfermann y K. R. Weiss.)

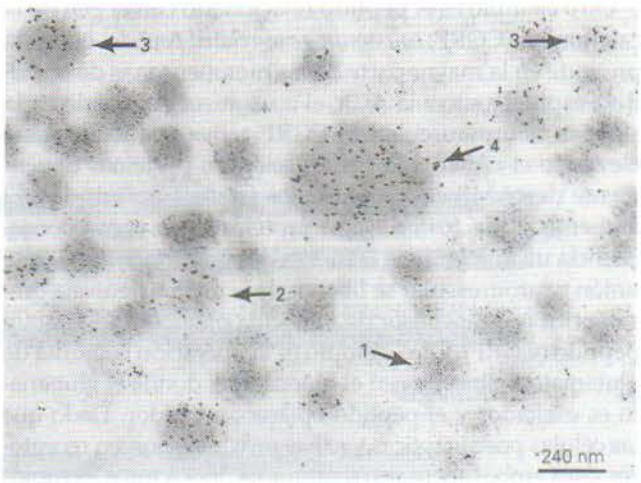


Figura 15-5. Se usa inmunooro (partículas de oro opacas con el microscopio electrónico que forman complejo con un anticuerpo) para localizar dos antígenos en un único corte de tejido para microscopia electrónica. La microfotografía electrónica muestra una sección a través del cuerpo de las células en bolsa de *Aplysia*, tratada con dos anticuerpos contra dos regiones diferentes de la prohormona (véase Fig. 15-2), que contiene varias clases de vesículas de núcleo denso. Uno de los anticuerpos fue formado en conejos y el otro en ratas. Estos anticuerpos se detectaron con inmunoglobulinas anticonejo o antirrata (anticuerpos secundarios) obtenidas en cabras. Cada anticuerpo secundario se ligó a partículas de oro coloidal de diferente tamaño. Los fragmentos específicos escindidos de la prohormona están localizados en diferentes vesículas, puesto que las vesículas indicadas por las flechas numeradas (**flechas 1 y 2**) están marcadas con partículas de oro menores que las vesículas indicadas por las **flechas 3 y 4**. (Tomado de Fisher y cols., 1988.)

Para la localización inmunohistoquímica son necesarios anticuerpos específicos contra las sustancias transmisoras. Se han desarrollado anticuerpos contra serotonina, la histamina y muchos péptidos neuroactivos. Estos anticuerpos específicos de transmisor pueden detectarse mediante un segundo anticuerpo (con una técnica denominada *inmunofluorescencia indirecta)*. Por ejemplo, si el primer anticuerpo es antipéptido de conejo, el segundo anticuerpo puede ser un anticuerpo de cabra contra inmunoglobulina de conejo. Estos anticuerpos disponibles en el comercio están marcados con colorantes fluorescentes. Pueden emplearse con el microscopio de fluorescencia para localizar antígenos en regiones de neuronas concretas: cuerpos celulares, axones y, a veces, terminales (Fig. 15-4).

La localización ultraestructural se puede conseguir por técnicas de inmunohistoquímica, en las que habitualmente se emplea un sistema peroxidasa-antiperoxidasa. Otro método consiste en emplear anticuerpos ligados a partículas de oro, que son electrodensos (Fig. 15-5). Se pueden generar esferas de oro coloidal de diámetro preciso en orden de nanómetros y, como son electrodensos, se pueden ver con el microscopio electrónico. Esta técnica tiene la ventaja adicional de que se puede emplear más de un anticuerpo específico para examinar el mismo corte de tejido si cada uno de los anticuerpos se liga a partículas de oro de tamaño diferente.

sináptica puede liberar a la vez AC y péptido vasoactivo intestinal (VIP), que actúan sinérgicamente sobre la misma célula.

Otro ejemplo es el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP; *calcitonin gene-related peptide)* que está presente en la mayor parte de las motoneuronas de la médula espinal junto a la ACh, el transmisor empleado en la sinapsis neuromuscular. El CGRP activa la adenilciclasa, elevando el cAMP y la fosforilación de proteínas dependiente de cAMP en los músculos (véase Capítulo 11). El aumento de la fosforilación proteica tiene como consecuencia un aumento de la fuerza de contracción. Así, en la unión neuromuscular se liberan de la misma neurona presináptica un transmisor de molécula pequeña (ACh) y un péptido (CGRP). Otro ejemplo es la liberación conjunta de glutamato y dinorfina en el hipocampo, donde el glutamato es excitador y el péptido opiáceo, inhibidor. Dado que las células postsinápticas vecinas próximas poseen receptores para ambos mensajeros químicos, todos estos ejemplos de liberación conjunta lo son también de *cotransmisión.*

Las neuronas que poseen péptidos procesados a partir de una única poliproteína pueden liberar varios péptidos neuroactivos con acciones postsinápticas posiblemente diferentes. Como hemos descrito, las vesículas que liberan péptidos son diferentes de las que sueltan transmisores de pequeña molécula. Las vesículas que contienen péptidos pueden contener o no transmisor de pequeña molécula, pero ambos tipos de vesículas contienen ATP, y el ATP se libera por exocitosis tanto de las vesículas grandes de núcleo denso como de las vesículas sinápticas.

La liberación conjunta del ATP (que después de su salida puede ser degradado a adenosina) es un ejemplo importante de que la coexistencia y la liberación conjunta no significan necesariamente transmisión conjunta. El ATP, como otras muchas sustancias, puede liberarse de las neuronas, pero ser ineficaz si no hay receptores próximos apropiados: es como la caída que nadie oye de un árbol en un bosque.

Recuérdese que un criterio para juzgar si una sustancia determinada se emplea como transmisor es que esté presente en cantidad suficiente como para ser liberada. La histoquímica brinda un método importante para detectar mensajeros químicos en las neuronas (Recuadro 15-2).

La eliminación del transmisor de la hendidura sináptica termina la transmisión sináptica

Eliminar a tiempo los transmisores de la hendidura sináptica es crucial para la transmisión sináptica. Si se permitiera que las moléculas de transmisor liberadas en una acción sináptica permanecieran en la hendidura después de la liberación, impedirían que pasaran nuevas señales y la sinapsis se volvería resistente, fundamentalmente por desensibilización del receptor debida a exposición continua al transmisor. Los transmisores se eliminan de la hendidura por tres mecanismos: difusión, degradación enzimática y recaptación. La difusión elimina alguna fracción de *todos* los mensajeros químicos.

La degradación enzimática del transmisor se emplea fundamentalmente en las sinapsis colinérgicas. En la unión neuromuscular, las zonas activas de la terminal nerviosa presináptica están localizadas inmediatamente por encima de los pliegues de la unión de la membrana muscular. Los receptores de ACh están situados en la superficie del músculo y no se extienden hacia la profundidad de los pliegues (véase Fig. 11-1), mientras que la acetilcolinesterasa está anclada en la membrana basal en el interior de los pliegues. Esta disposición anatómica del transmisor y la enzima cumple dos funciones. Primero, dado que cualquier molécula de ACh probablemente será hidrolizada por la esterasa a colina y acetato después de disociarse del receptor, las moléculas del transmisor sólo se emplean una vez. Es decir, una de las funciones de la esterasa es interrumpir el mensaje sináptico. La segunda función es volver a capturar la colina que en caso contrario se podría perder por difusión fuera de la hendidura sináptica. Una vez hidrolizada por la esterasa, la colina se mantiene en una concentración baja en el reservorio que brindan los pliegues de la unión y posteriormente es recaptada a la terminal nerviosa colinérgica por un transportador de colina de gran afinidad.

Otras muchas vías enzimáticas que degradan el transmisor liberado no participan en la terminación de la transmisión sináptica pero pueden ser importantes para controlar la concentración de transmisor en el seno de la neurona y para inactivar las moléculas del transmisor que se han difundido fuera de la hendidura sináptica. Muchas son importantes en clínica: ofrecen un lugar para la acción de los fármacos y sirven como indicadores diagnósticos. Por ejemplo, los inhibidores de la monoaminooxidasa, que bloquean la degradación de las aminas transmisoras, se emplean para tratar la hipertensión arterial y la depresión. Las concentraciones de los metabolitos de la catecol-*O*-metiltransferasa, importante para degradar las aminas biógenas y presente en el citoplasma de la mayor parte de las células, indican la eficacia de los fármacos que afectan a la síntesis de aminas biógenas en el tejido nervioso.

La eliminación de los péptidos neuroactivos de la hendidura sináptica es más lenta que la de los transmisores de molécula pequeña. Probablemente, los únicos mecanismos de eliminación de los péptidos son la difusión y la proteólisis por peptidasas extracelulares. La lenta eliminación de los neuropéptidos contribuye a la larga duración de sus efectos.

El mecanismo más frecuente de inactivación es la recaptación del transmisor. Este mecanismo cumple el propósito doble de terminar la acción sináptica del transmisor y volver a capturar la molécula del transmisor para su posible reutilización. La captación de gran afinidad, con constantes de unión de 25 μM o menos para el transmisor liberado, es mediada por *moléculas de transportador*

situadas en las membranas de las terminales nerviosas y las células gliales.

Cada neurona específica posee sus mecanismos característicos de recaptación: por ejemplo, las neuronas no colinérgicas no captan colina con gran afinidad. Ciertos psicofármacos potentes pueden bloquear los procesos de captación; por ejemplo, la cocaína bloquea la captación de noradrenalina, y los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como la fluoxetina (Prozac), bloquean la de serotonina. La aplicación de fármacos adecuados para bloquear moléculas transportadoras puede prolongar y facilitar la acción de las aminas biógenas y el GABA. En algunos casos los fármacos actúan tanto sobre las moléculas transportadoras como sobre los transportadores vesiculares descritos anteriormente en este capítulo. Por ejemplo, las anfetaminas han de ser captadas de forma activa por el transportador de dopamina de la membrana externa de la neurona antes de poder operar sobre el transporte vesicular de las aminas transmisoras.

Se han clonado las moléculas del transportador y se ha comprobado que pertenecen a dos grupos distintos que difieren tanto en su estructura como en su mecanismo. Un grupo comprende a los transportadores de glutamato, el otro a los transportadores de GABA, glicina, noradrenalina, dopamina, serotonina y colina. Los transportadores del segundo grupo pertenecen a una superfamilia de proteínas que abarcan el espesor de la membrana que atraviesan el plasmalema 12 veces (véase Fig. 15-1). La topología del grupo glutamato, que contiene por lo menos tres miembros diferentes, todavía no es segura porque los resultados de los análisis de hidropatía de la secuencia inferida de aminoácidos son ambiguos respecto a si existen seis u ocho dominios transmembranosos.

El grupo que atraviesa 12 veces la membrana comprende varios transportadores para cada transmisor; por lo menos existen cuatro para el GABA. De los alineamientos de la secuencia de ADN se infiere que todos los miembros de este grupo están emparentados y proceden de una proteína ancestral que dio origen a las permeasas bacterianas. Sin embargo, su parentesco con los transportadores vesiculares es más remoto.

Los dos grupos se pueden distinguir desde el punto de vista funcional. Aunque los dos son impulsados por el potencial electroquímico que proporciona el gradiente de Na^+, el transporte de glutamato requiere un contratransporte de K^+, y el transporte por los transportadores que atraviesan 12 veces la membrana requiere el cotransporte del ion Cl^-. Así, durante el transporte de glutamato una molécula del transmisor de carga negativa se importa al interior de la célula con dos iones de Na^+ (*simporte*) intercambiándose por un ion de K^+ y por un ion que modifica el pH (OH^- o HCO_3^-). Los transportadores que atraviesan 12 veces la membrana realizan el *simporte* de uno a tres iones de Na^+ y uno de Cl^- y no tienen necesidad de contratransporte.

La concentración de transmisor es mucho más elevada en la terminal que en la hendidura sináptica, de cuatro órdenes de magnitud en los casos más frecuentes. Sin embargo, el potencial electroquímico basta para que los transportadores capten el transmisor diluido al interior de la célula. No obstante, en ciertas condiciones un transportador puede operar en dirección invertida, liberando así transmisor. Esta liberación depende del voltaje (el gradiente electroquímico de Na^+ que impulsa el transportador disminuye por la despolarización), pero no depende del Ca^{2+}. La liberación no vesicular, es decir, la liberación por transportadores, es empleada por las células amacrinas de la retina para liberar GABA y se ha descrito también en otras clases de neuronas. Como el transmisor así liberado activa los receptores postsinápticos, no se puede dar por sentado que una sustancia tenga que estar almacenada en vesículas para actuar como neurotransmisor.

Se han clasificado como neurotransmisores varias moléculas solubles en membranas con profundos efectos sobre las neuronas. Estas moléculas se difunden a través de las membranas neuronales y por lo tanto se liberan sin estar empaquetadas en vesículas. Las más importantes de ellas son el óxido nítrico (NO) y el ácido araquidónico, un ácido graso (Capítulo 13). El óxido nítrico se forma por oxidación del aminoácido arginina por la acción de la sintasa de óxido nítrico (de la que existen tres isoformas) junto con un donante de electrones como el dinucleótido de flavina-adenina (FAD). El araquidonato se libera del fosfolípido de membrana por activación de la fosfolipasa A_2 mediada por receptor. Se ha sugerido que estas moléculas solubles en la membrana pueden actuar como mensajeros retrógrados en algunas sinapsis, transportando información de la neurona postsináptica a la célula presináptica. El NO ejerce sus efectos sobre receptores situados en el *interior* de las neuronas. Por lo tanto, la principal acción del NO es estimular la producción de cGMP por la guanililciclasa, una enzima intracelular. Se han estudiado extensamente las acciones del NO y del ácido araquidónico en el sistema vascular y en la reacción inflamatoria.

Resumen

La información que transporta una neurona va codificada en señales eléctricas que viajan a lo largo de su axón a las terminales nerviosas. En la sinapsis estas señales son transportadas a través de la hendidura sináptica por uno o más mensajeros químicos. Ninguno de estos mensajeros químicos lleva una información única, como hacen el ARN y el ADN. De hecho, algunos son metabolitos de diversas vías bioquímicas del interior de la célula: los aminoácidos se polimerizan en proteínas, el glutamato y el GABA actúan como sustratos en el metabolismo intermediario, y el ATP es el medio principal de transferencia de la energía metabólica.

Estas moléculas se convierten en señales cuando se unen a proteínas receptoras en la membrana de otra célula haciendo que cambien de forma. Una vez que se han unido las moléculas del transmisor, el receptor genera señales eléctricas o metabólicas en la célula postsináptica. La liberación conjunta de varias sustancias neuroactivas sobre receptores postsinápticos apropiados permite que se transfiera una variedad extraordinaria de información en una sola acción sináptica.

Estos mensajeros químicos están empaquetados en vesículas en el interior de la neurona. Las vesículas desempeñan funciones diferentes en el ciclo vital de las dos clases principales de mensajeros químicos, los transmisores de pequeña molécula y los péptidos neuroactivos. Después de su síntesis en el citoplasma, los transmisores de pequeña molécula son captados y concentrados en vesículas, donde están protegidos de las enzimas de degradación que mantienen un nivel constante de transmisor en el citoplasma.

Las terminaciones nerviosas contienen una gran concentración de vesículas sinápticas. Como el contenido de las vesículas sinápticas se está liberando continuamente, buena parte del transmisor de pequeña molécula de la neurona se ha de sintetizar en las terminales. Por el contrario, los precursores proteicos de los péptidos neuroactivos sólo se sintetizan en el cuerpo celular; allí se empaquetan en gránulos secretorios y vesículas sinápticas que son transportados desde el cuerpo celular a las terminales. A diferencia de las vesículas que contienen transmisores de pequeña molécula, estas vesículas no se recargan en la terminal. También la fisiología de los dos tipos de transmisores es diferente, como se ha mencionado en el Capítulo 13.

¿Podemos llegar a una definición global y precisa de neurotransmisor? Probablemente no. El primer paso para comprender la estrategia molecular de la transmisión química implica identificar el contenido de las vesículas sinápticas. Excepto en las raras neuronas en que el transmisor es liberado por moléculas transportadoras, sólo las moléculas convenientemente alojadas en vesículas pueden ser liberadas de las terminales neuronales. Pero no todas las moléculas liberadas por una neurona son mensajeros químicos: sólo las que se unen a receptores adecuados y así inician los cambios de la actividad de la célula postsináptica pueden considerarse transmisores. Es típico que las vesículas medien la liberación de un mensajero químico por exocitosis, pero en algunos casos los transmisores se liberan por otros mecanismos.

James H. Schwartz

Lecturas seleccionadas

Amara SG, Arriza JL. 1993. Neurotransmitter transporters: three distinct gene families. Curr Opin Neurobiol 3:337-344.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*, 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Edwards RH. 1992. The transport of neurotransmitters into synaptic vesicles. Curr Opin Neurobiol 2:586-594.

Hall ZW. 1992. *An Introduction to Molecular Neurobiology*. Sunderland, MA: Sinauer.

Koob GF, Sandman CA, Strand FL (eds). 1990. A decade of neuropeptides: past, present and future. Ann NY Acad Sci 579:1-281.

Kupfermann I. 1991. Functional studies of cotransmission. Physiol Rev 71:683-732.

Nicholls DG. 1994. *Proteins, Transmitters and Synapses*. Oxford: Blackwell.

Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, Molinoff PB (eds). 1998. *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott.

Referencias

Augood SJ, Herbison AE, Emson PC. 1995. Localization of GAT-1 GABA transporter mRNA in rat striatum: cellular coexpression with GAD_{67} mRNA, GAD_{67} immunoreactivity, and paravalbumin mRNA. J Neurosci 15:865-874.

Burnstock G. 1986. Purines as cotransmitters in the adrenergic and cholinergic neurones. In: T Hökfelt, K Fuxe, P Pernow (eds). Coexistence of neuronal messengers: a new principle in chemical transmission. Progr Brain Res 68:193-203.

Dale H. 1935. Pharmacology and nerve-endings. Proc R Soc Med (Lond) 28:319-332.

Falck B, Hillarp N-Å, Thieme G, Torp A. 1982. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. Brain Res Bull 9(1-6):11-15.

Fisher JM, Sossin W, Newcomb R, Scheller RH. 1988. Multiple neuropeptides derived from a common precursor are differentially packaged and transported. Cell 54:813-822.

Iversen LL. 1995. Neuropeptides: promise unfulfilled? Trends Neurosci 18(2):49-50.

Kaneko T, Mizuno N. 1994. Glutamate-synthesizing enzymes in GABAergic neurons of the neocortex: a double immunofluorescence study in the rat. Neuroscience 61:839-849.

Kanner BI. 1994. Sodium-coupled neurotransmitter transport: structure, function and regulation. J Exp Biol 196:237-249.

Katz B. 1969. *The Release of Neural Transmitter Substances*. Springfield IL: Thomas.

Krieger DT. 1983. Brain peptides: what, where, and why? Science 222:975-985.

Lloyd PE, Frankfurt M, Stevens P, Kupfermann I, Weiss KR. 1987. Biochemical and immunocytological localization of the neuropeptides FMRFamide SCP_A, SCP_B, to neurons involved in the regulation of feeding in *Aplysia*. J Neurosci 7:1123-1132.

Loewi O. 1960. An autobiographic sketch. Perspect Biol Med 4:3-25.

Myers RD. 1994. Neuroactive peptides: unique phases in research on mammalian brain over three decades. Peptides 15(2):367-381.

Nelson N, Lill H. 1994. Porters and neurotransmitter transporters. J Exp Biol 196:213-228.

Otsuka M, Kravitz EA, Potter DD. 1967. Physiological and chemical architecture of a lobster ganglion with particular reference to γ-aminobutyrate and glutamate. J Neurophysiol 30:725-752.

Scheller RH, Axel R. 1984. How genes control an innate behavior. Sci Am 250(3):54-62.

Sossin WS, Fisher JM, Scheller RH. 1989. Cellular and molecular biology of neuropeptide processing and packaging. Neuron 2:1407-1417.

Thoenen H. 1974. Trans-synaptic enzyme induction. Life Sci 14:223-235.

Tuček S. 1988. Choline acetyltransferase and the synthesis of acetylcholine. In: VP Whittaker (ed). *The Cholinergic Synapse. Handbook of Experimental Pharmacology,* 86: 125-165. Berlin: Springer.

Weisskopf MG, Zalutsky RA, Nicoll RA. 1993. The opioid peptide dynorphin mediates heterosynaptic depression of hippocampal mossy fibre synapses and modulates long-term potentiation. Nature 362:423-427.

16

Enfermedades de la transmisión química en la sinapsis nervio-músculo: miastenia grave

La miastenia grave afecta a la transmisión en la sinapsis nervio-músculo

Los estudios fisiológicos demostraron un trastorno de la transmisión neuromuscular

Los estudios inmunológicos indicaron que la miastenia es una enfermedad autoinmunitaria

La identificación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina inició el período moderno de investigación

Las alteraciones inmunitarias pueden causar anomalías fisiológicas

En la miastenia grave el anticuerpo se une a la subunidad α del receptor de acetilcolina

Se ha definido la base molecular de la reacción autoinmunitaria

El tratamiento actual de la miastenia es eficaz pero no ideal

Formas congénitas de miastenia grave

Otros trastornos de la transmisión neuromuscular: síndrome de Lambert-Eaton y botulismo

Resumen

En los capítulos precedentes hemos examinado los mecanismos por los cuales las neuronas sintetizan y liberan los transmisores químicos, y las consecuencias funcionales de activar los receptores de los neurotransmisores. La transmisión química entre las neuronas y sus células efectoras está perturbada en muchas enfermedades. El análisis de estas anomalías de la transmisión ha permitido a los investigadores aclarar los mecanismos que subyacen a la transmisión sináptica normal. La enfermedad más frecuente y mejor estudiada que afecta a la transmisión es la *miastenia grave*, un trastorno de la función de la sinapsis entre las neuronas motoras colinérgicas y el músculo esquelético.

Existen dos formas principales de miastenia grave (el término indica debilidad intensa del músculo). La forma de mayor prevalencia con diferencia, y la única que se conocía hasta hace dos decenios, es la autoinmunitaria. La miastenia grave es el prototipo de enfermedad autoinmunitaria humana, que cumple todos los criterios propuestos por Daniel Drachman. 1) Un anticuerpo está presente en casi todos los casos. 2) El anticuerpo reacciona con un antígeno importante en la fisiopatología de la enfermedad. 3) Las características de la enfermedad se pueden reproducir transfiriendo los anticuerpos a animales de experimentación. 4) Se puede inducir una forma experimental de la enfermedad inmunizando animales con el antígeno. 5) La reducción terapéutica de los niveles del anticuerpo mejora los síntomas. La prevalencia de la miastenia autoinmunitaria se cifra en 50 a 125 pacientes por millón de habitantes, o unas 25 000 personas afectadas en los Estados Unidos en cada momento.

La segunda forma de miastenia es congénita y hereditaria; no es autoinmunitaria y es heterogénea. Se han identificado menos de 100 casos, pero el análisis de los síndromes congénitos ha suministrado información respecto a la organización y el funcionamiento de la unión neuromuscular humana. Estudiaremos esta forma más adelante en este capítulo.

En la miastenia grave autoinmunitaria se producen anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina (ACh) del músculo. Estos anticuerpos interfieren en la transmisión sináptica reduciendo el número de receptores funcionales o impidiendo la interacción de la ACh con sus receptores. El resultado es la debilidad del músculo esquelético. Esta debilidad presenta cuatro características especiales:

1. Casi siempre afecta a los músculos craneales: párpados, músculos oculares y músculos bucofaríngeos (Fig. 16-1A) así como a los músculos de las extremidades.

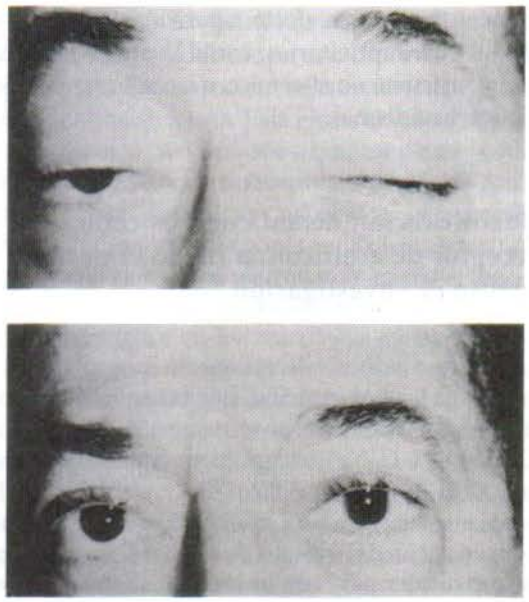


Figura 16-1. La miastenia grave generalmente afecta a los músculos craneales. (Tomado de Rowland y cols., 1960.)

A. Profunda caída de los párpados, o ptosis, característica de la miastenia grave. Este paciente tampoco podía mover sus ojos para mirar a los lados.

B. Un minuto después de la inyección intravenosa de 10 mg de edrofonio, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, ambos ojos están abiertos y se mueven libremente.

2. La gravedad de los síntomas varía a lo largo del día, de unos días a otros, o en el transcurso de períodos más prolongados (con períodos de exacerbación y remisión), lo que diferencia la miastenia de cualquier otra enfermedad del músculo o el nervio.
3. No existen signos clínicos convencionales de desnervación ni tampoco pruebas electromiográficas de ello. Además de la debilidad, los signos clínicos de desnervación comprenden atrofia de los músculos debilitados, fasciculaciones visibles y abolición de reflejos tendinosos. Estos signos se observan en enfermedades de la unidad motora, en especial las que afectan a la propia motoneurona.
4. La debilidad se corrige con fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa, la enzima que degrada la ACh (Fig. 16-1B).

Una característica adicional que muchos expertos reconocen es la fatigabilidad anormal. Es cierto que la anomalía fisiológica de la transmisión en la placa motora puede considerarse como fatigabilidad excesiva; la estimulación repetitiva del nervio produce una respuesta decreciente del potencial de acción motor provocado. Además, cuando están afectados los párpados, dirigir la mirada hacia arriba agrava la ptosis. Sin embargo, el énfasis en la fatiga sintomática puede llevar a errores. Por un lado, los músculos débiles, con independencia de la causa, se fatigan más rápidamente que los normales; y los pacientes con miastenia en general se quejan de debilidad, no de fatiga en el sentido de cansancio o de falta de energía.

La miastenia grave afecta a la transmisión en la sinapsis nervio-músculo

El primer ejemplo bien documentado de miastenia grave fue descrito por Samuel Wilks en 1877. En 1900 los neurólogos ya habían descrito las características clínicas más importantes de la enfermedad. Sin embargo, en aquel entonces las enfermedades se definían fundamentalmente de acuerdo con las lesiones observadas con el microscopio en las autopsias, más que en términos fisiológicos o etiológicos. En los pacientes con miastenia, el encéfalo, la médula espinal, los nervios y los músculos tenían un aspecto normal en la autopsia, por lo que se consideraba que era un trastorno de la *función*.

Los estudios fisiológicos demostraron un trastorno de la transmisión neuromuscular

Dos descubrimientos realizados a mediados de la década de los años 30 ayudaron a identificar la miastenia como una enfermedad de la transmisión neuromuscular de señales. En primer lugar Henry Dale, Wilhelm Feldberg y Marthe Vogt demostraron que la transmisión en la unión neuromuscular está mediada por un transmisor que identificaron como ACh. En segundo lugar, Mary Walker observó que los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la fisostigmina y la neostigmina, corregían los síntomas de la miastenia grave.

Entre 1945 y 1960, McGhee Harvey y sus colaboradores describieron en detalle el fundamento fisiológico del trastorno. Cuando se estimula eléctricamente un nervio motor, se puede medir la suma de la actividad eléctrica de una población de fibras musculares (que se conoce como *potencial de acción compuesto)* con electrodos de superficie. Con frecuencias de estimulación de 2 a 5 por segundo la amplitud del potencial de acción compuesto provocado en el músculo humano normal permanece constante. Harvey comprobó que en la miastenia grave la amplitud de los potenciales de acción compuestos decrece rápidamente. Esta anomalía se parece al patrón que induce la *d*-tubocurarina (curare) en el músculo normal, bloqueando los receptores de ACh e inhibiendo la acción de la ACh en la unión neuromuscular. La neostigmina (Prostigmin), un inhibidor de la acetilcolinesterasa que aumenta la duración de la acción de la ACh en la unión neuromuscular, corrige la disminución de la amplitud de los potenciales de acción compuestos provocados en pacientes miasténicos (Fig. 16-2).

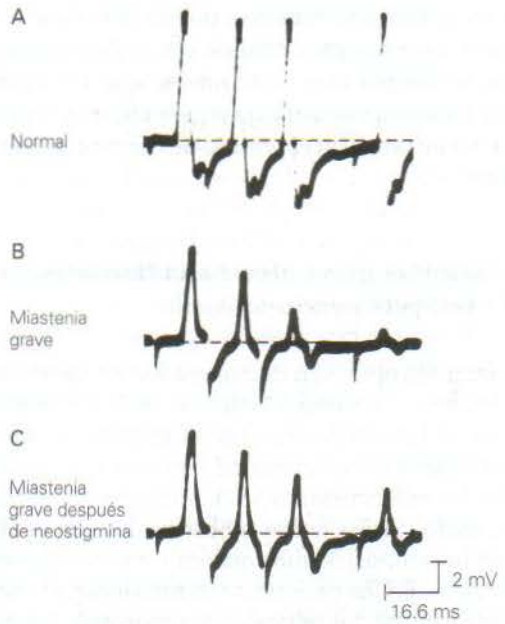


Figura 16-2. La neostigmina aumenta la duración de la acción de la ACh y por lo tanto puede compensar la disminución de la actividad de la ACh en la miastenia. (Tomado de Harvey y cols., 1941.)

A. En una persona normal, la amplitud de los potenciales de acción provocados por una salva de cuatro estímulos con intervalos de 16.6 ms permanece constante.

B. En el paciente miasténico existe una rápida disminución de la amplitud.

C. Tras la inyección de 2 mg de neostigmina en la arteria humeral de un paciente miasténico, se corrigió parcialmente la disminución de la amplitud.

Los estudios inmunológicos indicaron que la miastenia es una enfermedad autoinmunitaria

Poco tiempo después de la identificación del síndrome clínico se observó que aproximadamente el 15 % de los pacientes adultos con miastenia tenía un tumor benigno en el timo (timomas). En 1939, Alfred Blalock fue el primero en describir la mejoría de los síntomas de los miasténicos mediante la extirpación del timoma. Basándose en este hallazgo, Blalock y Harvey, en la década de los años 50, descubrieron que la extirpación del timo mejoraba los síntomas en los miasténicos, incluso en ausencia de timoma. Este procedimiento, conocido como *timectomía*, se ha convertido en un tratamiento habitual en los pacientes con miastenia grave generalizada.

En la década de los años 50 no estaba claro por qué estos tumores se asociaban con miastenia ni la causa del efecto beneficioso de la timectomía, ya que la función inmunitaria del timo no se determinó hasta los años 60. El neurólogo John Simpson fue uno de los primeros en sugerir que la miastenia era un trastorno inmunitario; señaló que con frecuencia afecta a personas con otras enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad de Graves (hipertiroidismo).

La identificación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina inició el período moderno de investigación

El concepto moderno de miastenia surgió con el aislamiento y la caracterización del receptor nicotínico de ACh. El gran avance se produjo en 1966. Dos químicos, C. C. Chang y C.-Y. Lee, estaban ocupados con un problema local de salud pública en Taiwan, la mordedura de serpientes venenosas. Observaron que una de las toxinas que aislaron del veneno de serpiente, la α-bungarotoxina, provocaba parálisis uniéndose de forma irreversible a los receptores de ACh en la placa motora. En 1971, Lee y Jean-Pierre Changeux en París, así como Ricardo Miledi y Lincoln Potter en Londres, habían empleado la toxina para aislar y purificar los receptores de ACh en el órgano eléctrico de la anguila eléctrica.

En 1973, Douglas Fambrough y Daniel Drachman emplearon α-bungarotoxina radiactiva para marcar el receptor de ACh en placas motoras humanas. Encontraron menos lugares de unión en el músculo miasténico que en los controles (Fig. 16-3). En el mismo año, James Patrick y Jon Lindstrom inyectaron receptores de ACh purificados a partir de la electroplaca de la anguila (que está relacionada con el músculo esquelético de los vertebrados superiores) en conejos, intentando emplear los anticuerpos resultantes para estudiar las propiedades de los receptores de ACh de la anguila. Sorprendentemente, la generación de anticuerpos se acompañó de la aparición de síntomas análogos a la miastenia en el conejo. La debilidad se corregía con la administración de inhibidores de la colinesterasa, como la neostigmina o el edrofonio. Como en los seres humanos miasténicos, los animales presentaban una sensibilidad anormal a los bloqueadores neuromusculares, como el curare, y los potenciales de acción compuestos provocados en el músculo disminuían con la estimulación repetitiva. Posteriormente, se advirtió que era posible inducir un síndrome similar en ratones y otros mamíferos inmunizándolos con proteína receptora de ACh (Fig. 16-4).

Para 1975 se habían reproducido en la miastenia autoinmunitaria experimental todas las características esenciales de la enfermedad humana. Estas características comprendían la reducción de la amplitud de los potenciales de la placa motora en miniatura; un aplanamiento de la estructura, normalmente tortuosa, de los pliegues postsinápticos; pérdida de receptores de ACh de las puntas de los pliegues postsinápticos (véase Fig. 16-6); y depósito en los lugares postsinápticos de anticuerpo y comple-

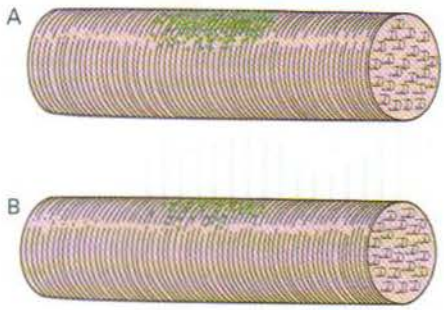


Figura 16-3. En la miastenia grave está disminuida la densidad de receptores de ACh en las fibras musculares humanas. Se han marcado los receptores de ACh con bungarotoxina α marcada con ^{125}I realizando la detección con autorradiografía (aquí en el dibujo). (Adaptado de Fambrough y cols., 1973.)

A. En las fibras normales existe una densa acumulación de granos de plata en una zona de unión limitada, la placa motora, y escasos gránulos fuera de esta región.

B. En la fibra miasténica los granos también están localizados en la región de la placa motora, pero el número por unidad de superficie está muy disminuido, lo que indica una reducción del número de sitios reactivos funcionales.

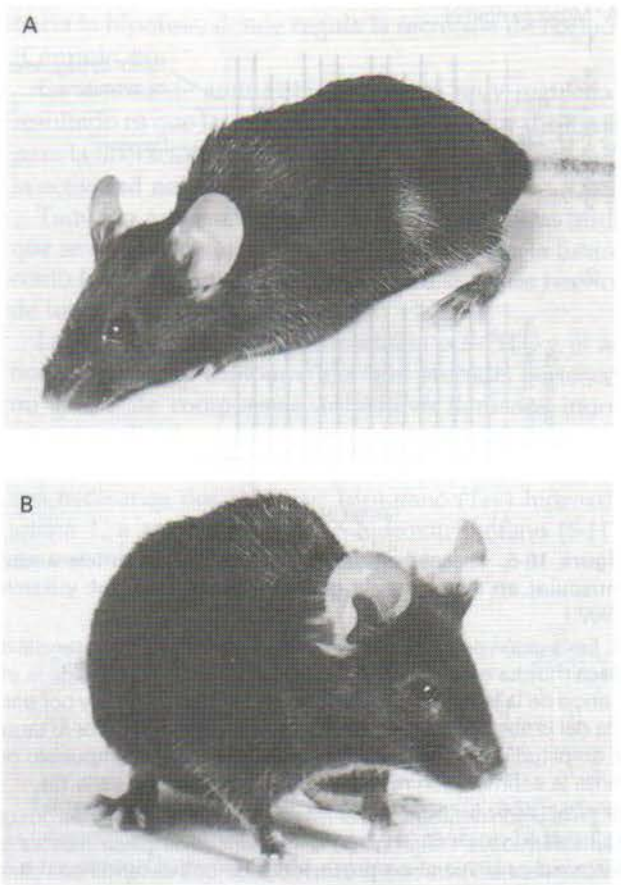


Figura 16-4. Postura de un ratón miasténico antes y después de la administración de neostigmina. Para producir el síndrome se vacunó al ratón con 15 μg de receptores de ACh de *Torpedo californica* con una dosis de recuerdo de 15 μg de receptor 45 días después. (Tomado de Berman y Patrick, 1980.)

A. Antes del tratamiento el ratón está inactivo.

B. Doce minutos después de una inyección intraperitoneal de 37.5 μg/kg de bromuro de neostigmina, el ratón está de pie.

mento, una proteína sérica que participa en la lisis celular mediada por anticuerpos. Los receptores de ACh del pez eléctrico inducían miastenia grave experimental autoinmunitaria en ratones, ratas y monos, lo que sugiere que la estructura de los receptores de ACh está muy conservada en diferentes especies.

Después de la caracterización de la miastenia grave experimental, se encontraron en el suero de pacientes miasténicos anticuerpos dirigidos contra receptores de ACh. Se cultivaron linfocitos B de pacientes miasténicos, y los linfocitos producían anticuerpos contra los receptores de ACh. La idea de que los anticuerpos humanos realmente causaban los síntomas de la miastenia fue refrendada por otras observaciones. Las inyecciones repetidas de suero de pacientes miasténicos a los ratones reproducían las alteraciones electrofisiológicas en los receptores, disminuyendo el número de receptores de ACh disponibles en sus placas motoras. Se produce una disminución similar en los receptores de ACh con anticuerpos monoclonales contra receptores de ACh.

La detección de anticuerpos en lactantes con miastenia neonatal corrobora la función de los anticuerpos contra los receptores de ACh. Estos niños de madres miasténicas tienen dificultades para la deglución y presentan trastornos del movimiento en sus extremidades. El síndrome dura de 7 a 10 días; a medida que ceden los síntomas, el nivel de anticuerpos desciende. De forma similar, el drenaje de la linfa del conducto torácico mejora los síntomas de la miastenia en los adultos. Los síntomas reaparecen cuando se vuelve a inyectar la linfa del propio paciente, pero no cuando se administran separadamente los linfocitos del paciente. Por tanto, el agente causal está en el plasma, y no es una función de los propios linfocitos. Además, los síntomas mejoran y los niveles de anticuerpo descienden cuando se practica a estos pacientes la plasmaféresis, un procedimiento en el que se extrae sangre de un enfermo, se separan las células del plasma y se devuelven al paciente las células solas, desechando el plasma.

Las alteraciones inmunitarias pueden causar anomalías fisiológicas

¿Cómo pueden explicar las observaciones inmunológicas que acabamos de considerar la disminución característica de la respuesta del músculo miasténico a la estimulación repetitiva?

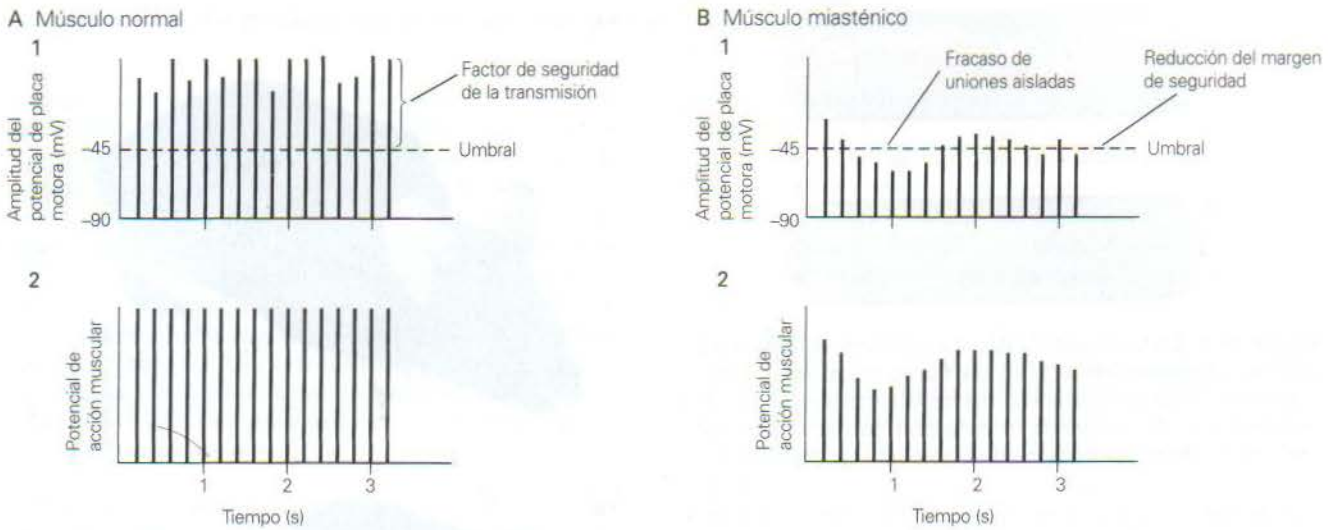


Figura 16-5. Fracaso de la transmisión en la unión neuromuscular en la miastenia grave. (Tomado de Lisak y Barchi, 1982.)

A. En la unión neuromuscular normal la amplitud del potencial de placa motora es tan grande que todas las fluctuaciones de la eficiencia de la liberación del transmisor se producen muy por encima del umbral del potencial de acción muscular **(1)**. Por lo tanto, la amplitud de un potencial muscular de acción compuesto durante la estimulación repetitiva es constante y no varía **(2)**.

B. En la unión neuromuscular miasténica, las alteraciones postsinápticas reducen la amplitud del potencial de placa motora en respuesta a la liberación presináptica de una determinada cantidad de ACh, de forma que, en circunstancias óptimas, el potencial de placa motora puede ser suficiente como para generar un potencial de acción muscular. Las fluctuaciones en la liberación del transmisor que normalmente acompañan a la estimulación repetida provocan ahora descensos del potencial de placa motora por debajo de este umbral, de forma que se produce un fallo de conducción en la unión **(1)**. Cuando se registra el potencial de acción de la superficie de un músculo miasténico, la amplitud del potencial de acción compuesto, una medida de las contribuciones de todas las fibras en las que tiene éxito la transmisión sináptica, muestra un declive progresivo y sólo una recuperación pequeña variable **(2)** lo que indica por qué está reducido el factor de seguridad en la miastenia.

Normalmente, un potencial de acción en un axón motor libera la suficiente acetilcolina de las vesículas sinápticas como para inducir un potencial excitador de placa motora de una amplitud de 70 a 80 mV (véase Capítulo 11). Así el potencial de placa motora normal supera el umbral necesario para iniciar un potencial de acción, unos −45 mV. Por ello, en el músculo normal la diferencia entre el umbral y la amplitud del potencial real de placa motora —*el factor de seguridad*— es bastante amplia (Fig. 16-5A). De hecho, en muchos músculos la cantidad de ACh liberada durante la transmisión sináptica puede reducirse en un 75 %, hasta un nivel tan exiguo como el 25 % de lo normal, antes de que fracase en el desencadenamiento de un potencial de acción.

La mayoría de la ACh liberada en la hendidura sináptica por un potencial de acción se hidroliza rápidamente por la acetilcolinesterasa. Cuando la densidad de los receptores de ACh está disminuida, como sucede en la miastenia, es menor la probabilidad de que una molécula de ACh encuentre un receptor antes de ser hidrolizada. Además, en la miastenia existe también una distorsión de la geometría de la placa motora. El plegamiento normal hacia el interior de los pliegues de la unión está disminuido y la hendidura sináptica se encuentra agrandada (Figura 16-6). Estas alteraciones morfológicas aumentan la difusión de la ACh fuera de la hendidura sináptica y disminuyen aún más las probabilidades de que la ACh interaccione con los pocos receptores funcionantes que quedan. El resultado es que la amplitud del potencial de placa motora está disminuida hasta un punto en que apenas supera el umbral (Fig. 16-5B). Por ello, la transmisión se bloquea con facilidad incluso a pesar de que las vesículas de las terminales presinápticas contienen cantidades normales de ACh y están intactos los procesos de exocitosis y liberación. Tanto la anomalía fisiológica (la respuesta decreciente) como los síntomas clínicos (debilidad muscular) se corrigen en parte con los fármacos que inhiben la colinesterasa activa, porque las moléculas de ACh liberadas permanecen sin hidrolizar durante más tiempo y esto aumenta la probabilidad de interacción con los receptores.

La disminución de la eficacia de la transmisión neuromuscular en la miastenia se puede evaluar con la técnica de la electromiografía de fibra única, que mide los intervalos entre descargas de diferentes fibras musculares inervadas por la misma neurona motora. La variación normal de los intervalos recibe el nombre de fluctuación neuromuscular. La magnitud de la fluctuación neuro-

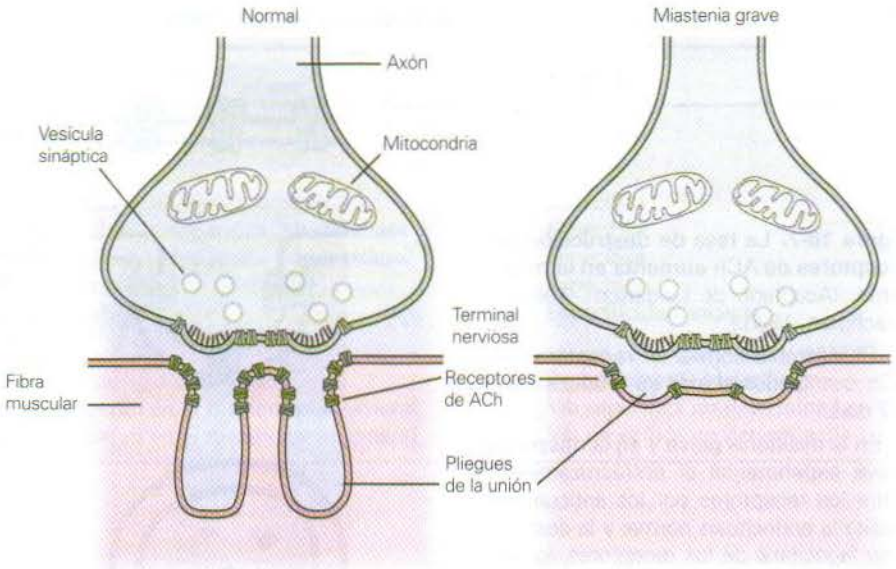


Figura 16-6. En la unión neuromuscular las vesículas liberan ACh en lugares especiales de liberación en la terminal nerviosa. La acetilcolina atraviesa el espacio sináptico y alcanza los receptores que están concentrados en la cresta de los pliegues de la unión. La acetilcolinesterasa de la hendidura termina rápidamente la transmisión hidrolizando la ACh. La unión miasténica se caracteriza por una disminución del número de receptores de ACh, unos pliegues sinápticos más simples y un espacio sináptico ensanchado, pero una terminal nerviosa normal.

muscular depende de la velocidad de conducción en las terminales nerviosas, la liberación del transmisor y la activación de la membrana postsináptica. Por lo tanto puede aumentar en enfermedades neurógenas no miasténicas pero es especialmente pronunciado en la miastenia grave.

En la miastenia grave el anticuerpo se une a la subunidad α del receptor de acetilcolina

Como se ha visto en el Capítulo 11, se han clonado y secuenciado los genes de cada una de las subunidades del receptor de ACh de los mamíferos, y se han sintetizado péptidos correspondientes a dominios específicos de las subunidades del receptor de ACh. En animales de experimentación, los anticuerpos que causan miastenia suelen ser activos contra una de las dos secuencias peptídicas del receptor nativo: el lugar de unión de la bungarotoxina o una zona de la subunidad α denominada *región inmunógena principal*. Los anticuerpos circulantes de los seres humanos a menudo van dirigidos contra la región inmunógena principal.

Aun cuando se ha confirmado que los anticuerpos contra la subunidad α de los receptores de ACh desempeñan un papel central en la patogenia de la miastenia, tanto es así que actualmente la miastenia es el prototipo de enfermedad autoinmunitaria humana, siguen sin respuesta varias preguntas. Por ejemplo ¿qué es lo que inicia la producción de anticuerpos contra el receptor de ACh? Una posibilidad es que una infección vírica persistente alterase las propiedades de la membrana superficial, volviéndola inmunógena, pero esto no se ha demostrado. Otra es que antígenos víricos o bacterianos compartan epítopos con el receptor de ACh. Así, cuando se infecta una persona, los anticuerpos generados contra el microorganismo extraño pueden reconocer el receptor de ACh. La similitud molecular de los antígenos recibe el nombre de *mimetismo molecular*.

¿Cómo causan los anticuerpos los síntomas de la miastenia? Los anticuerpos no ocupan sólo el lugar receptor. Esta conclusión emana de la prueba empleada para detectar en el suero humano los anticuerpos contra el receptor. Los anticuerpos circulantes reaccionarán incluso contra receptores de ACh purificados marcados con α-bungarotoxina radiactiva. Como la propia toxina ocupa y bloquea el lugar de unión del ligando, el anticuerpo tiene que reaccionar contra epítopos situados en otro sitio de la molécula receptora.

Uno de los efectos de los anticuerpos podría consistir en interferir en la reacción de la ACh con el receptor. Sin embargo, la pérdida de receptores se debe probablemente a un aumento del recambio y degradación de los receptores de ACh. Los anticuerpos miasténicos son capaces de ligarse y entrelazar receptores de ACh, y de esta forma desencadenan la interiorización y degradación del receptor (Fig. 16-7). Además, algunos anticuerpos contra los receptores de ACh en miasténicos ligan proteínas de la cascada del complemento, lo que puede tener como resultado la lisis de la membrana postsináptica.

Aunque las pruebas que implican a los anticuerpos contra el receptor de ACh en la miastenia resultan convincentes, no en todos los miasténicos se encuentran anticuerpos. Además, no existe una relación constante entre la concentración sérica de anticuerpos contra los receptores de ACh y la gravedad de los síntomas. Una explicación de esta disociación es que los anticuerpos presentes en el suero de los miasténicos o en animales

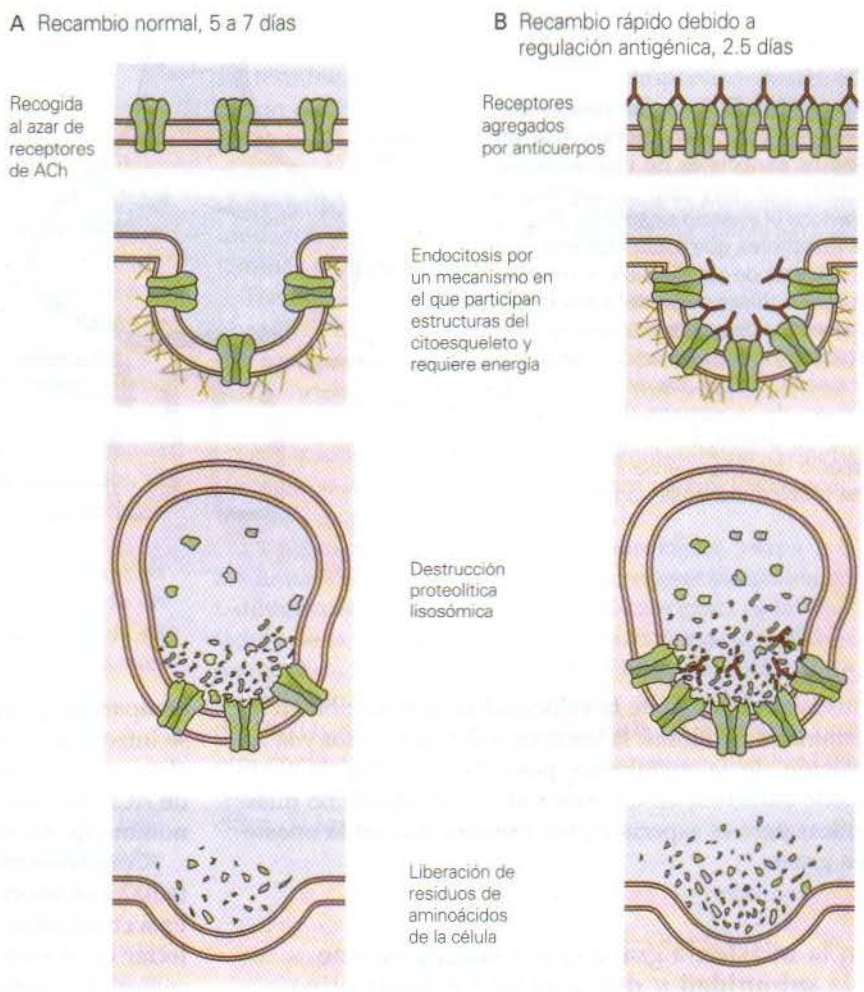


Figura 16-7. La tasa de destrucción de receptores de ACh aumenta en la miastenia. (Adaptado de Lindstrom, 1983, y Drachman, 1983.)

A. El recambio normal de receptores de ACh distribuidos al azar se produce cada 5-7 días.

B. En la miastenia grave y en la miastenia grave experimental el entrecruzamiento entre los receptores por los anticuerpos facilita la endocitosis normal y la destrucción fagocitaria de los receptores, lo que induce un incremento de dos o tres veces en el recambio de los receptores. La unión de anticuerpos anti-receptor activa la cascada del complemento, que participa en la lisis focal de la membrana postsináptica. Probablemente, esta lisis focal es la responsable fundamental de las alteraciones de la morfología de la membrana postsináptica que se observan en la miastenia (véase Fig. 16-6).

con miastenia experimental son policlonales; son producidos por diferentes células B en respuesta a determinantes antigénicos distintos, y por lo tanto el suero de cada paciente contiene antígenos de variadas especificidades. En consecuencia, algunas personas con títulos elevados de anticuerpos contra el receptor pero poco sintomáticas o asintomáticas pueden tener un tipo de anticuerpo cuya capacidad de interferir en la transmisión sináptica o en el recambio de los receptores es limitada. Por el contrario, otros pacientes con miastenia grave pueden tener títulos bajos de anticuerpos de gran eficacia a la hora de interferir en la función del receptor o en su recambio.

Se ha definido la base molecular de la reacción autoinmunitaria

La reacción autoinmunitaria depende de las interacciones con un complejo trimolecular que comprende lo siguiente: 1) el antígeno, el péptido inmunógeno del receptor de ACh o un péptido que imita al receptor; 2) un receptor de la célula T específico del antígeno, y 3) moléculas de la clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC; *major histocompatibility complex*) expresadas en la célula presentadora de antígeno (Fig. 16-8A). Las células T se vuelven reactivas contra el receptor de ACh. Esto podría ser consecuencia de una infección en la que una proteína vírica incluyera un péptido homólogo con uno presente en el receptor de ACh, una forma de mimetismo molecular. Una vez activadas, las células T podrían reconocer el receptor de ACh de las células mioides del timo. Se han identificado células T específicas del antígeno en el timo de pacientes miasténicos.

Los genes de clase II del MHC también desempeñan un papel importante para determinar la predisposición. Los pacientes con miastenia grave tienen con más frecuencia subtipos de histocompatibilidad DR3 y DQ2. El riesgo relativo de miastenia de las personas con el antígeno leucocitario humano (HLA)-DQ es 32 veces superior al de los otros haplotipos HLA. Los péptidos inmunóge-

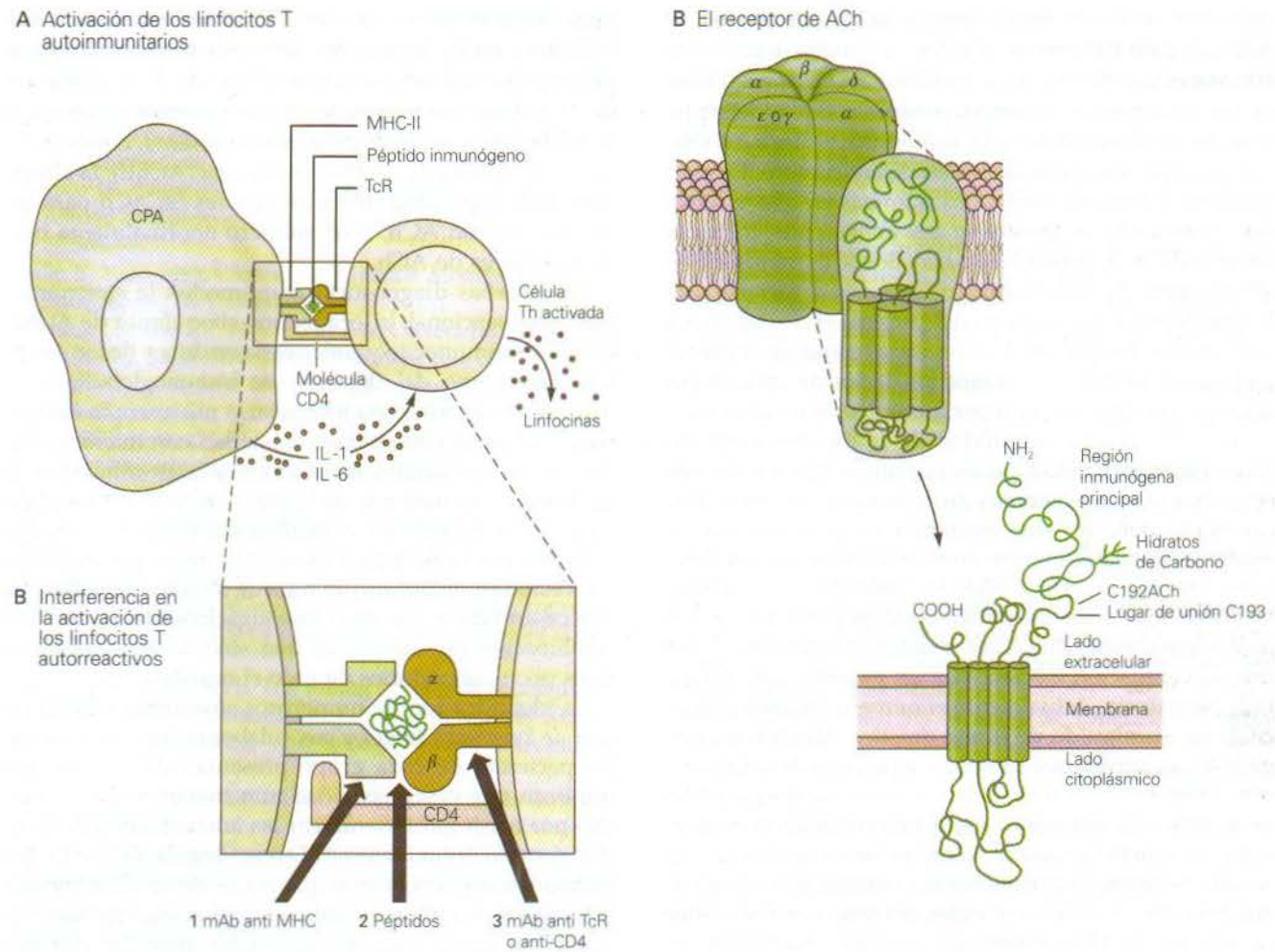


Figura 16-8. Mecanismos de la reacción autoinmunitaria dirigida contra el receptor ACh. Abreviaturas: **CPA:** célula presentadora de antígeno; **Th** = timocito; **MHC** = complejo principal de histocompatibilidad; **TcR** = receptor de la célula T; **IL** = interleucina; **mAb** = anticuerpo monoclonal. (Adaptado de Steinman y Mantegazza, 1990.)

A. La activación de linfocitos T autoinmunitarios requiere tres moléculas: un péptido inmunógeno en el receptor de ACh o uno que lo imite, una molécula específica de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) en la célula presentadora de antígeno, y un receptor de la célula T (TcR) específico del antígeno.

B. El tratamiento de la miastenia grave puede mejorar mediante un tratamiento molecular diseñado para inhibir el reconocimiento de MHC empleando **(1)** anticuerpos contra MHC, **(2)** administrando péptidos que compitan con el receptor de ACh y así bloquear las células T, o **(3)** empleando anticuerpos dirigidos contra las propias células T.

C. Estructura molecular del receptor de ACh. La región inmunógena principal es la porción extracelular de la subunidad α. El lugar de unión de ACh no está situado en la región inmunógena.

nos específicos de los receptores de ACh también han sido identificados.

Estos hallazgos dan pie a nuevos enfoques terapéuticos en pacientes que no mejoran de manera suficiente con los fármacos anticolinesterásicos o la timectomía. Por ejemplo, puede ser posible desarrollar anticuerpos contra los anticuerpos anti-receptor de ACh o anticuerpos anti-idiotipo. Sin embargo, esto ha resultado difícil en la miastenia experimental. Otra estrategia es desarrollar competidores peptídicos de los receptores de ACh que podrían bloquear el reconocimiento de los receptores de ACh o la unión de los fragmentos de receptores de ACh a MHC (Fig. 16-8B). Como alternativa se podrían desarrollar anticuerpos contra las moléculas de clase II del MHC de las células presentadoras de antígenos o contra receptores de las células T que reconocen los receptores de ACh.

El tratamiento actual de la miastenia es eficaz pero no ideal

El tratamiento de un paciente miasténico se basa en la fisiología alterada y en la patogenia autoinmunitaria. Los

anticolinesterásicos, especialmente la piridostigmina, se emplean para proporcionar alivio sintomático, pero éste rara vez es completo y no se modifica la enfermedad básica. Los tratamientos inmunodepresores comprenden entre otros los corticosteroides y la azatioprina, o fármacos relacionados que suprimen la síntesis de anticuerpos. La plasmaféresis a menudo mejora los síntomas en días o semanas, eliminando el plasma y los anticuerpos contra el receptor de ACh, pero el efecto beneficioso es transitorio. El alivio temporal puede bastar para preparar al paciente para la timectomía o como apoyo del paciente en los episodios más graves. La administración intravenosa de inmunoglobulinas disminuye también los títulos de anticuerpos contra el receptor de ACh por mecanismos no aclarados.

Hace 25 años la mortalidad de la miastenia era del 33 %. En la actualidad pocos pacientes mueren de esta enfermedad y la esperanza de vida es casi normal. Este cambio se debe en gran medida a los progresos en los cuidados intensivos, entre otros la ventilación mecánica y los antibióticos. Hace años las unidades de cuidados respiratorios de los hospitales estaban pobladas de numerosos pacientes en «crisis miasténica» definida por el uso de ventilación mecánica en un paciente con dificultad respiratoria. Actualmente el número de pacientes en crisis ha disminuido de forma drástica. Muchos investigadores atribuyen este cambio a la práctica de la timectomía. Después de la timectomía la mitad de los pacientes se enuentra en «remisión», no tienen síntomas de miastenia y no toman fármacos. No está clara la forma en que resulta beneficiosa la timectomía; elimina una fuente de antígeno (en las células mioides del timo normal existen receptores de ACh) y también suprime una fuente importante de linfocitos que sintetizan los anticuerpos. El timo debe desempeñar también una función en la inmunorregulación, incluida la fisiopatología de la miastenia grave. Los futuros adelantos del tratamiento tendrán que dirigirse a los pacientes a los que no ayuda la timectomía.

Formas congénitas de miastenia grave

Desde hace mucho tiempo se sabía que podía haber síntomas de miastenia desde el nacimiento. La miastenia congénita difiere de la miastenia neonatal; en el síndrome neonatal, las propias madres tienen miastenia, mientras que en la miastenia congénita las madres no están afectadas. Además, parece haber un número desproporcionado de casos familiares entre los pacientes con miastenia congénita. Cuando se encontraron los anticuerpos contra ACh en la miastenia autoinmunitaria, se puso de manifiesto otra diferencia: los niños con la forma congénita no tienen esta actividad de anticuerpos. Por lo tanto la fisiopatología debe ser diferente.

En 1977, Andrew Engel y sus colaboradores estudiaron un paciente con miastenia congénita y concluyeron que existía un déficit *de acetilcolinesterasa* en la placa motora. Desde entonces han descrito otras anomalías, como trastornos en las terminales nerviosas presinápticas que tienen como consecuencia una alteración de la liberación de ACh desde las terminales. Otros procesos patológicos se atribuyen a los trastornos postsinápticos, como la carencia congénita de acetilcolinesterasa (AChE), la alteración de la capacidad de los receptores de ACh para interaccionar con ACh, o un número anormalmente bajo de receptores de ACh.

Las pruebas diagnósticas comprenden la electromiografía convencional, la localización citoquímica de AChE, el análisis inmunocitoquímico de la enzima y de los receptores, así como del depósito de inmunoglobulinas, la unión de bungarotoxina marcada, la microscopia electrónica y la electrocitoquímica, el análisis con microelectrodos de los potenciales de placa motora en miniatura, la frecuencia y la corriente de la placa motora, la liberación cuántica de transmisor, el análisis del ruido de corriente inducido por la ACh para identificar trastornos cinéticos, y los estudios de registro de zona de un solo canal. Resulta innecesario decir que estas investigaciones requieren una combinación de cualidades que sólo se encuentran en unos pocos laboratorios de todo el mundo.

La identificación de numerosos síndromes resultó un *tour de force* para Engel y sus colaboradores. Incluso así, los pacientes de cada grupo presentan diferencias que implican una heterogeneidad aún mayor, y queda mucho por hacer para identificar las anomalías específicas. Por ejemplo, John Newsom-Davis, Angela Vincent y sus colaboradores observaron que pocos de los 22 pacientes estudiados por ellos encajaban en las categorías identificadas por Engel. Aun así, se pueden describir dos síndromes congénitos para ofrecer ejemplos de la fisiopatología de la miastenia congénita.

En el déficit de acetilcolinesterasa existe una respuesta decreciente del potencial de acción compuesto provocado en el músculo por estimulación repetitiva del nervio a 2 Hz, como en la miastenia autoinmunitaria, pero el músculo responde repetidas veces a un solo estímulo, un hallazgo que no se observa en otros trastornos. Los potenciales de placa motora y los potenciales de placa motora en miniatura no son pequeños, como en la miastenia autoinmunitaria, sino llamativamente prolongados, lo que podría explicar la respuesta reiterativa del potencial muscular provocado. Los estudios citoquímicos indican que existe ausencia de AChE en las membranas postsinápticas. Por el contrario, están indemnes los receptores de ACh tal y como se visualizan mediante bungarotoxina marcada con isótopos radiactivos.

El *síndrome del canal lento* se caracteriza por una acusada debilidad de las extremidades con escasa debilidad de los músculos craneales (un patrón inverso al que se suele ver en la miastenia autoinmunitaria, en la que los músculos oculares y la bucofaringe casi siempre están afectados). Los potenciales de placa motora del síndrome del canal lento están prolongados de forma similar a lo

que se observa en el déficit de AChE y los potenciales espontáneos de placa motora en miniatura también están alargados. Sin embargo, está presente la AChE y su cinética es normal. Estas características sugieren que la apertura del canal del receptor de ACh se prolonga anormalmente. Además, los potenciales de placa motora en miniatura son de una amplitud anormalmente baja, lo que podría ser consecuencia de la degeneración de los pliegues de la unión y de una pérdida de receptores de ACh.

No está claro cómo surge el síndrome del canal lento. Sin embargo, el canal receptor de ACh tiene una lentitud similar en placas motoras recién formadas en el músculo de mamífero normal. Es posible que exista un impedimento para la transición del desarrollo de canales lentos a canales rápidos (que se produce por la sustitución de una subunidad γ del receptor por una subunidad ε). También es posible que una mutación haya alterado el receptor de ACh de una forma que modifique el tiempo que el canal permanece en estado abierto.

Como se han clonado los genes de todas las subunidades, en la actualidad es posible identificar las mutaciones específicas del receptor de ACh. Todavía no se ha logrado, pero se están haciendo progresos. Por ejemplo, el análisis inmunocitoquímico ha revelado la ausencia del asa citoplásmica larga en la subunidad ε en una de las formas de miastenia congénita. El análisis molecular del ADN tiende a confirmar esta interpretación.

Los inhibidores anticolinesterásicos son eficaces en algunos de estos trastornos, pero no en otros. Algunos pacientes parecen beneficiarse de 3,4-diaminopiridina, que bloquea la conductancia al K^+ y promueve la liberación de ACh en las terminales nerviosas.

Otros trastornos de la transmisión neuromuscular: síndrome de Lambert-Eaton y botulismo

Algunos pacientes con cáncer, especialmente el carcinoma microcítico pulmonar, sufren un síndrome de debilidad proximal de las extremidades y un trastorno neuromuscular de características opuestas a la miastenia grave. En lugar de una disminución de la respuesta sináptica con la estimulación repetitiva del nervio, la amplitud del potencial provocado aumenta, un estado denominado *bloqueo neuromuscular facilitador*. Aquí el primer potencial postsináptico es anormalmente pequeño, pero las respuestas posteriores aumentan de amplitud de forma que el potencial final producido por una salva de cinco puntas por segundo es de una amplitud dos a cuatro veces mayor que la del primer potencial. Este trastorno, el *síndrome de Lambert-Eaton*, se atribuye a la acción de los anticuerpos contra los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje en las terminales presinápticas.

Aún no ha sido posible identificar qué subtipo de canales de Ca^{2+} está afectado, pero se ha desarrollado una determinación con el ligando conotoxina-ω, aislado de un caracol, y que se liga al canal de tipo N. El suero de estos pacientes se liga al receptor de conotoxina-ω. Aunque la prueba es cómoda de realizar y sensible, no es específica y existen muchos falsos positivos en personas que no sufren el síndrome de Lambert-Eaton. El suero de los pacientes también reacciona con canales de Ca^{2+} L, T y tipo P sensibles al voltaje. Sin embargo, se piensa que el anticuerpo reacciona con un antígeno del canal y que, de forma paralela a lo que sucede en la miastenia, el complejo antígeno-anticuerpo es interiorizado y los receptores, degradados. Se encuentran canales de Ca^{2+} similares en células cultivadas de carcinoma microcítico pulmonar; el desarrollo de anticuerpos contra estos antígenos del tumor puede ir seguido de una acción patógena contra las terminales nerviosas, otra forma de mimetismo molecular.

Esta teoría surgió de experimentos de transferencia pasiva. Los ratones a los que se inyectaba suero de pacientes con síndrome de Lambert-Eaton presentaban alteraciones electrofisiológicas típicas del síndrome humano; las pruebas de microscopia electrónica mostraban pérdida de las zonas activas presinápticas y partículas en las zonas activas que se cree que son canales de Ca^{2+} (véase Capítulo 13). Cabe esperar que la pérdida de canales Ca^{2+} sensibles al voltaje en las zonas activas reduzca la entrada de Ca^{2+} cuando las terminales nerviosas son despolarizadas, lo que altera la liberación de transmisor.

La confirmación de la teoría autoinmunitaria proviene de la respuesta terapéutica de los pacientes a la plasmaféresis, el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y el tratamiento farmacológico inmunodepresor a largo plazo. En algunos pacientes el síndrome neurológico ha desaparecido al tratar con éxito el cáncer. Algunos pacientes con síndrome de Lambert-Eaton no tienen tumor reconocible, incluso en la necropsia. Se desconoce la patogenia en estos casos.

En el botulismo humano se observa un bloqueo neuromuscular facilitador similar; la toxina botulínica también dificulta la liberación de ACh por las terminales nerviosas. Tanto el botulismo como el síndrome de Lambert Eaton mejoran por la administración de gluconato cálcico o guanidina, fármacos que promueven la liberación de ACh, pero estos compuestos son menos eficaces que los tratamientos inmunodepresores para el control a largo plazo del síndrome de Lambert-Eaton, que es crónico. Por otra parte el botulismo es transitorio, y si se mantiene con vida al paciente en la fase aguda tratando los síntomas, el trastorno desaparece en unas semanas cuando se controla la infección y se inactiva la toxina botulínica.

Resumen

Los estudios sobre la miastenia autoinmunitaria, la miastenia congénita y el síndrome de Lambert-Eaton son buenos ejemplos de la utilidad de la sinergia entre la neuro-

ciencia clínica y básica, y las fructíferas interacciones de estos dos enfoques con la genética molecular y la inmunología molecular. Estas tres enfermedades se han esclarecido gracias a los avances en neurociencias básicas. A su vez, los trastornos clínicos han proporcionado información respecto a la estructura y la función normales de la unión neuromuscular. La combinación de clínica y ciencias básicas ha conducido a un tratamiento más eficaz. Sin embargo, los síntomas de estas enfermedades no se alivian siempre, y son necesarios más avances por medio de la investigación.

Lewis P. Rowland

Lecturas seleccionadas

Cherington M. 1998. Clinical spectrum of botulism. Muscle Nerve 21:701-10.

DeBaets M, Oosterhuis HJGH (eds). 1993. *Myasthenia Gravis.* Boca Raton, FL: CRC.

Drachman DB (ed). 1987. Myasthenia gravis: biology and treatment. Ann NY Acad Sci 505:1-914.

Drachman DB. 1994. Myasthenia gravis. N Engl J Med 330:1797-1810.

Engel AG, (ed). 1999. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes.* New York: Oxford Univ. Press.

Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. 1995. Myasthenia gravis: immunological mechanisms and immunotherapy. Ann Neurol 37:(Suppl l):S51-S62.

Lindstrom J. 1983. Using monoclonal antibodies to study acetylcholine receptors and myasthenia gravis. Neurosci Comment 1:139-156.

Lisak RP (ed). 1994. *Handbook of Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes.* New York: Marcel Dekker.

Lisak RP, Barchi RL. 1982. *Myasthenia Gravis.* Philadelphia: Saunders.

Newsom-Davis J. 1997. Autoantibody-mediated channelopathies at the neuromuscular junction. Neuroscientist 3:337-346.

Maselli RA. 1998. Pathogenesis of human botulism. Ann NY Acad Sci 841:122-39.

Newsom-Davis N. 1997. Antibodv-mediated channelopathies at the neuromuscular junction. Neuroscientist 3:337-346.

Newsom-Davis J. 1998. A treatment algorithm for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Ann NY Acad Sci 841:817-822.

Numa S. 1989. Molecular structure and function of acetylcholine receptors and sodium channels. In: S Chien (ed). *Molecular Biology in Physiology,* pp. 93-118. New York: Raven.

Pachner AR. 1988. Myasthenia gravis. Immunol Allerg Clin North Am 8:277-293.

Rowland LP. 1980. Controversies about the treatment of myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 43:644-659.

Seybold ME. 1995. Myasthenia gravis: diagnosis and therapeutic perspectives in the 1990s. Neurologist 1:345-360.

Shapiro RL. Hatheway C, Serdlow DL. 1998. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. Ann Intern Med 129:221-228.

Swift TR. 1981. Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. Muscle Nerve 4:334-353.

Tim RW et al. 1998. Lamber-Eaton myasthenic syndrome (LEMS). Clinical and electrodiagnostic features and response to therapy in 59 patients. Ann NY Acad Sci 841:823-826.

Verchuuren JJ, Dalmau J, Tunkel R, Lang B, Graus F, Schramm L, Posner JB, Newsom-Davis J, Rosenfeld MR. 1998. Antibodies against the calcium channel beta-subunit in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 50:475-479.

Voltz R, Carrpentier AF, Rosenfeld MR, Posner JB, Dalmau J. 1999. P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies in paraneoplastic disorder of the central nervous system. Muscle Nerve 22:119-122.

Wilks S. 1883. *Lectures on Diseases of the Nervous System Delivered at Guy's Hospital,* 2nd ed. Philadelphia: P. Blakiston, Son & Co.

Younger DS (ed). 1997. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis. Neurology 48(Suppl 5):Sl-S81.

Referencias

Berman PW, Patrick J. 1980. Experimental myasthenia gravis: a murine system. J Exp Med 151:204-223.

Berman PW, Patrick J, Heinemann S, Klier FG, Steinbach JH. 1981. Factors affecting the susceptibility of different strains of mice to experimental myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 377:237-257.

Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. 1939. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. Ann Surg 110:544-561.

Chang CC, Lee C-Y. 1966. Electrophysiological study of neuromuscular blocking action of cobra neurotoxin. Br J Pharm Chemother 28:172-181.

Changeux J-P, Kasai M, Lee C-Y. 1970. Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. Proc Natl Acad Sci USA 67:1241-1247.

Cull-Candy SG, Miledi R, Trautmann A. 1979. End-plate currents and acetylcholine noise at normal and myasthenic human end-plates. J Physiol (Lond) 287:247-265.

Dale HH, Feldberg W, Vogt M. 1936. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J Physiol (Lond) 86:353-380.

Drachman DB. 1983. Myasthenia gravis: immunology of a receptor disorder. Trends Neurosci 6:446-451.

Dwyer JM. 1992. Manipulating the immune system with immune globulin. N Engl J Med 326:107-116.

Eaton LM, Lambert EH. 1957. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of the motor unit: observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. JAMA 163:1117-1124.

Engel AG, Ohno K, Sine SM. 1999. Congenital myasthenic syndromes: recent advances. Arch Neurol 56:163-71.

Engel AG, Ohno K, Wang HL, Milone M, Sine SM. 1998. Molecular basis of congenital myasthenic syndrome: mutations in the acetylkcholine receptor. The Neuroscientist 4:185-94.

Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. 1973. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science 182:293-295.

Gomez CM, Bhattacharya BB, Charnet P, Day JW, Labarca C, Wollmann RL, Lambert EH. 1996. A transgenic mouse model of the slow-channel syndrome. Muscle Nerve 19:79-87.

Harcourt GC, Sommer N, Rothbard J, Willcox HNA, Newsom-Davis J. 1988. A juxta-membrane epitope on the human acetylcholine receptor recognized by T cells in myasthenia gravis. J Clin Invest 82:1295-1300.

Harvey AM, Lilienthal JL Jr, Talbot SA. 1941. Observations on the nature of myasthenia gravis: the phenomena of facilitation and depression of neuromuscular transmission. Bull Johns Hopkins Hosp 69:547-565.

Hohlfeld R, Toyka KV, Miner LL, Walgrave SL, Conti-Tronconi BM. 1988. Amphipathic segment of the nicotinic receptor alpha subunit contains epitopes recognized by T lymphocytes in myasthenia gravis. J Clin Invest 81:657-660.

Jaretzki A III, Penn AS, Younger DS, Wolff M, Olarte MR, Lovelace RE, Rowland LI? 1988. «Maximal» thymectomy for myasthenia gravis. Results. J Thorac Cardiovasc Surg 95:747-757.

Kim YI, Neher E. 1988. IgG from patients with Lambert-Eaton syndrome blocks voltage-dependent calcium channels. Science 239:405-408.

Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, O'Suilleabhain PE, Windebank AJ, Woppman A, Miljanich GP, Lambert EH. 1995. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. N Engl J Med 332:1467-1474.

Mason WP, Graus F, Lang B, Honnorat J, Delattre J-Y, Valldeoriola F, Antonine JC, Rosenblum MK, Rosenfield MR, Newsom-Davis J, Posner JB, Dalman J. 1997. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 120: 1279-1300.

Middleton LT. 1996. Congenital myasthenic syndromes. 34th ENMC International Workshop, l0-11 June 1995. Neuromusc Disord 6:133-136.

Miledi R, Molinoff P, Potter LT. 1971. Isolation of the cholinergic receptor protein of *Torpedo* electric tissue. Nature 229:554-557.

Palace J, Wiles CM, Newsom-Davis J. 1991.3,4-Diaminopyridine in the treatment of congenital (hereditary) myasthenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54:1069-1072.

Palmisani MT, Evoli A, Battochi AP, Provenzano C, Tolnali P. 1994. Myasthenia gravis associated with thymoma: clinical characteristics and long-term outcome. Eur Neurol 34:78-82.

Patrick J, Lindstrom J. 1973. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 180:871-872.

Penn AS, Richman DP, Ruff VA, Lennon VA (eds). 1993. Myasthenia gravis and related disorders. Ann NY Acad Sci 681:16-22.

Rowland LP, Hoefer PFA, Aranow H Jr. 1960. Myasthenic syndromes. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 38:548-600.

Simpson JA. 1960. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scott Med J 4:419-436.

Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D, Jaretzki A III, Lovelace RE, Rowland Ll. 1988. Seronegative myasthenia gravis. Neurology 38:514-517.

Steinman L, Mantegazza R. 1990. Prospects for specific immunotherapy in myasthenia gravis. FASEB J 4:2726-2731.

Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, Brannagan TH, Fink ME, Rowland LP. 1997. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. Neurology 48:1253-1260.

Toyka KV, Drachman DB, Pestronk A, Kao I. 1975. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science 190:397-399.

Vincent A, Pinching AJ, Newsom-Davis JM. 1977. Circulating anti-acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis treated by plasma exchange. Neurology 27:364.

Walker MB. 1934. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1:1200-1201.

Weinberg D. 1994. Discussion of Lambert-Eaton syndrome. Case Records of the Massachusetts General Hospital,

IV La base nerviosa de la cognición

HASTA ESTE MOMENTO hemos examinado las propiedades de las neuronas individuales y cómo se comunican en sinapsis para generar conductas reflejas simples. Ahora comenzamos a considerar redes de neuronas de mayor tamaño interconectadas, los circuitos complejos que originan la actividad mental: percepción, acción planificada y pensamiento. La comprensión de la forma en que estas redes producen las funciones cognitivas constituye uno de los retos definitivos que se plantean a la ciencia. Hemos de saber cómo se percibe la información sensitiva y de qué forma se ensamblan las percepciones en representaciones internas y se formulan en planes para la conducta inmediata o en conceptos para acciones futuras. Aún no está claro cómo se forman recuerdos complejos, ni la manera en que se transforman en lenguaje las percepciones, las ideas y los sentimientos.

Desde los albores de la historia escrita los hombres se han planteado estos interrogantes. Durante siglos los filósofos han trabajado en el desarrollo de una epistemología coherente. Varias disciplinas modernas —psicología, lingüística y teoría de la información— se han centrado en el problema de cómo pensamos. ¿Por qué necesitamos entonces una nueva disciplina denominada neurociencia cognitiva?

La neurociencia, la moderna ciencia del cerebro, surgió a mediados de la década de los años 70 con el desarrollo de potentes técnicas de estudio de la dinámica celular del sistema nervioso y con la convergencia de varias disciplinas, previamente dispersas, que trataban sobre el cerebro: biología molecular, neuroanatomía, electrofisiología, biología celular y biología del desarrollo. Ahora, con el desarrollo de técnicas que nos permiten observar las propiedades del sistema del cerebro directamente en experimentos conductuales controlados, la neurociencia es capaz de abordar hipótesis susceptibles de comprobación respecto a cómo piensa el cerebro. La neurociencia cognitiva es un intento pragmático de fusionar la neurociencia con la psicología.

El objetivo de la neurociencia cognitiva es examinar las cuestiones clásicas de la filosofía y la psicología respecto a las funciones mentales a la luz de la biología celular y molecular. Se trata de una empresa atrevida. ¿Cómo empezamos a pensar sobre la percepción, las ideas y los sentimientos en términos biológicos? Hasta el momento la comprensión de los principales sistemas funcionales del cerebro —los sistemas sensitivo, motor, de la motivación, la memoria y la atención—

se ha beneficiado de un enfoque reduccionista de la función mental, basado en suponer que estas funciones brotarán de las propiedades biológicas de las neuronas y sus patrones de interconexión. De acuerdo con este punto de vista, presentado en el Capítulo 1, la mente puede considerarse un conjunto de operaciones llevado a cabo por el cerebro, un órgano de procesamiento de la información cuya potencia radica en el inmenso número, variedad e interacciones de sus neuronas, y en la complejidad de las interconexiones entre ellas. En esta parte del libro y en las que le siguen describimos el intento de extender este enfoque de biología celular a las funciones cognitivas del cerebro. Nos centramos específicamente en los principales ámbitos de la neurociencia cognitiva: percepción, acción, emoción, motivación, lenguaje, aprendizaje y memoria.

La comprensión de la base biológica de las funciones cognitivas exige también conocer la anatomía de los sistemas nerviosos al servicio de estas funciones en el cerebro. De la misma forma que la estructura detallada de una proteína revela importantes principios respecto a su acción, el conocimiento de la neuroanatomía, aparentemente una ciencia estática, puede ofrecer una profunda comprensión de cómo funciona el sistema nervioso. Igual que muchas de las ideas contemporáneas respecto a los mecanismos dinámicos que subyacen al desarrollo de la conectividad del sistema nervioso fueron anticipadas hace un siglo por Ramón y Cajal basándose en las imágenes de Golgi de las neuronas en muestras histológicas, predecimos que buena parte de nuestra comprensión de las funciones cerebrales superiores dependerá de que se perfeccione la cartografía de los circuitos neuronales.

Las modernas técnicas anatómicas y de imagen están definiendo la forma de organización de los circuitos nerviosos. Por ejemplo, las vías sensitivas de una región del cerebro a la siguiente están organizadas de tal forma que los grupos vecinos de neuronas del cerebro mantienen la relación espacial de los receptores sensitivos en la periferia del cuerpo. Esta organización topológica es una forma importante de transmitir información espacial sobre los sucesos sensitivos. En los últimos años el estudio de la anatomía cerebral ha avanzado todavía más con nuevas técnicas de imagen que han revolucionado el estudio de las funciones cognitivas. Estas técnicas han hecho visible la neuroanatomía del cerebro humano vivo en el transcurso de conductas específicas. Como consecuencia va surgiendo una idea mucho más clara de las regiones cerebrales que participan en muchas funciones cognitivas complejas.

En esta parte del libro revisaremos primero la organización anatómica de las tres subdivisiones funcionales principales del sistema nervioso: sensitiva, motora y de regulación. Después examinaremos con más detalle la organización estructural del sistema nervioso central siguiendo el flujo de la información sensitiva desde la periferia a la médula espinal y al encéfalo, la transformación de esta información en una orden motora y el efecto de esa orden sobre el músculo, el órgano del movimiento. Más adelante analizaremos los procesos cognitivos del cerebro relacionados con la atención, la memoria, la percepción visual y la acción planificada. Muchas de estas actividades están representadas en regiones de asociación de orden superior en la corteza cerebral, áreas que reúnen información de diversos sistemas sensitivos y sensoriales para generar planes de acción coordinados. Una de las cuestiones importantes que abordaremos en esta sección es cómo se representan las funciones mentales en diferentes regiones del cerebro. ¿De qué forma se procesa esta representación a nivel celular? ¿Cuáles son los mecanismos celulares de la cognición?

En partes sucesivas del libro exploraremos cada sistema funcional del cerebro con detalle, examinando de qué manera la estructura específica y las interconexiones celulares de un sistema determinan su función concreta.

Parte IV

Capítulo 17. Organización anatómica del sistema nervioso central

Capítulo 18. Organización funcional de la percepción y el movimiento

Capítulo 19. Integración de la función sensitiva y motora: las áreas de asociación de la corteza cerebral y las capacidades cognitivas del cerebro

Capítulo 20. De las células nerviosas a la cognición: la representación celular interna necesaria para la percepción y la acción

17

Organización anatómica del sistema nervioso central

El sistema nervioso central tiene siete divisiones importantes

- Médula espinal
- Bulbo raquídeo
- Protuberancia
- Mesencéfalo
- Cerebelo
- Diencéfalo
- Hemisferios cerebrales

Cinco principios gobiernan la organización de los principales sistemas funcionales

- En cada sistema funcional intervienen varias regiones del encéfalo que desempeñan diversas tareas de procesamiento de la información
- Los componentes de un sistema funcional están conectados por vías identificables
- Cada parte del encéfalo se proyecta de manera ordenada hacia la siguiente, creando así mapas topográficos
- Los sistemas funcionales tienen una organización jerárquica
- Los sistemas funcionales de un lado del cerebro controlan el lado contrario del cuerpo

La corteza cerebral se ocupa del funcionamiento cognitivo

- La corteza cerebral se divide anatómicamente en cuatro lóbulos
- La corteza cerebral tiene regiones funcionalmente diferenciadas
- La corteza cerebral está organizada en capas
- Las capas organizan las aferencias y eferencias

La corteza cerebral posee dos tipos principales de neuronas: neuronas de proyección e interneuronas

Las regiones subcorticales del encéfalo contienen grupos funcionales de neuronas llamados núcleos

Los sistemas reguladores del cerebro influyen en la motivación, las emociones y la memoria

El sistema nervioso periférico está diferenciado desde el punto de vista anatómico, pero no funcional, del sistema nervioso central

Resumen

EN PARTES ANTERIORES DE ESTE libro hemos conocido que las neuronas de diferentes regiones del sistema nervioso de los vertebrados, y de hecho de todos los sistemas nerviosos, son bastante similares. Lo que distingue una región del cerebro de otra y un cerebro de otro es el número y tipos de sus neuronas y cómo están conectadas entre sí. De estos patrones de interconexión surge el comportamiento característico. Tanto si se trata de una respuesta refleja simple como de un acto mental complejo, la conducta es el resultado de un patrón de transmisión de señales entre células interconectadas adecuadamente.

Esta simplicidad fundamental de la organización de los circuitos neuronales queda más que compensada por la complejidad numérica. Incluso una conducta relativamente simple recluta la actividad de muchas neuronas. Consideremos el acto de golpear una pelota de tenis (Figura 17-1). Para esta tarea se recurre a la acción de varios sistemas sensitivos. La información visual respecto a la trayectoria de la pelota que se acerca es procesada en el sistema visual, que identifica el objeto volador y calcula su dirección y velocidad. La información propioceptiva respecto a la posición de los brazos, las piernas y el tronco del jugador en el espacio también se ha de computar en el cerebro para planificar la colocación adecuada del cuerpo con el fin de interceptar la pelota. Toda esta información sensitiva termina por alcanzar regiones multisensitivas de procesamiento de la corteza cerebral denominadas áreas de asociación, donde la información se

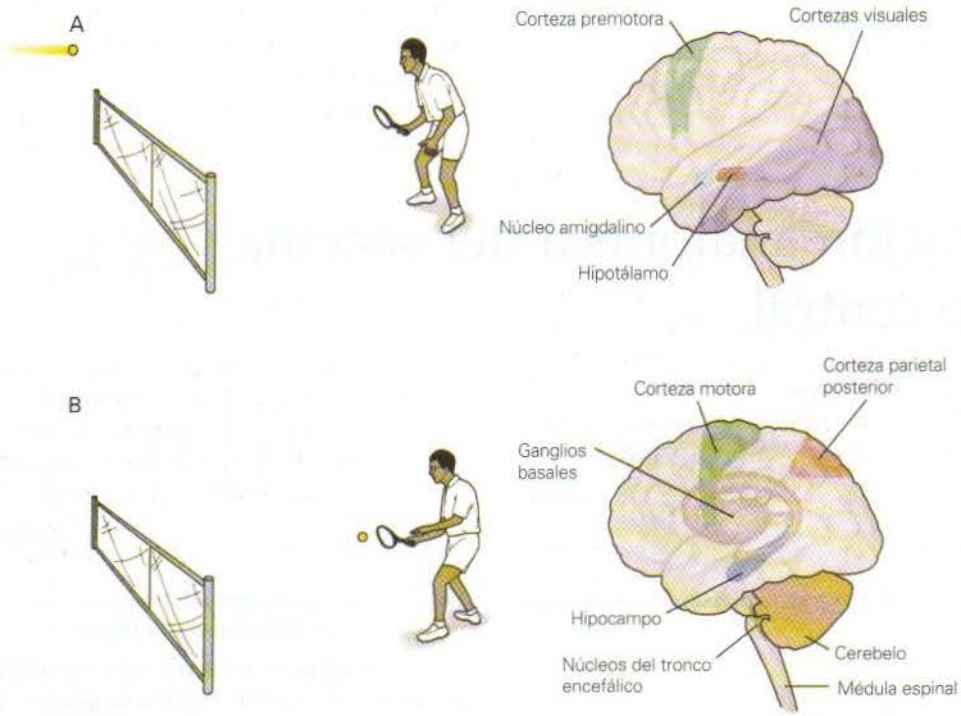


Figura 17-1. Incluso conductas sencillas emplean muchas partes del cerebro.

A. El jugador de tenis ve acercarse la pelota. Usa su corteza visual para identificar la pelota y juzgar su tamaño, dirección y velocidad. Su corteza premotora desarrolla un programa motor que le permitirá aproximarse a la pelota y golpearla. El núcleo amigdalino ajusta la frecuencia cardíaca, la respiración y otros mecanismos homeostáticos para lograr el éxito en la realización de la conducta. El núcleo amigdalino activa también el hipotálamo para motivar al jugador a dar un buen golpe.

B. Para ejecutar el golpe el jugador debe emplear todas las estructuras que se muestran en A, además de otras. La corteza motora del jugador debe enviar señales a la médula espinal que activan e inhiben muchos músculos de los brazos y las piernas. Los ganglios basales participan iniciando patrones motores y quizá recordando movimientos aprendidos para golpear adecuadamente la pelota. El cerebelo realiza el ajuste fino de los movimientos basándose en la información propioceptiva de los receptores sensitivos. La corteza parietal posterior proporciona al jugador información sobre la posición de su cuerpo en el espacio tridimensional y dónde está situada su raqueta respecto al resto del cuerpo. Durante todo el proceso, los núcleos del tronco encefálico intervienen regulando la frecuencia cardíaca, la respiración y el grado de alerta. El hipocampo no interviene en golpear la pelota, pero participa en recordar todos los detalles del punto en juego de forma que el jugador puede fanfarronear sobre él mas tarde. De hecho, en esta conducta simple intervienen muchas otras regiones cerebrales. La noción de sentido común de que sólo se emplea en cada momento una fracción del cerebro es claramente errónea. Es más probable que prácticamente todo el cerebro intervenga incluso en conductas sencillas como golpear una pelota de tenis.

combina para suscitar el recuerdo de intentos anteriores de golpear una pelota de tenis.

Además, la información aferente para la conducta planificada recluta la actividad del núcleo amigdalino, una estructura que tiene que ver con la emoción y la conducta social. El núcleo amigdalino a su vez activa el sistema nervioso autónomo con el fin de preparar al cuerpo para la acción. Finalmente se recaba la participación de los sistemas cerebrales relacionados con el movimiento voluntario para iniciar la conducta. Las áreas multisensoriales de asociación establecen conexiones con centros motores de orden superior que computan un programa para mover la raqueta a su posición. Este programa se transfiere después a la corteza motora primaria para su ejecución. Las órdenes motoras del cerebro deben dirigirse a los músculos correctos de la espalda, el hombro, el brazo y la mano. También han de estar cronometradas de forma que se coordine la contracción y relajación de los grupos musculares adecuados, y deben regular la postura del cuerpo como un todo.

Una vez iniciada la conducta, no ha terminado la tarea del cerebro. A medida que se levanta el brazo y se acerca la pelota, se hacen numerosos ajustes menores del programa motor inicial basados en la información sensorial más reciente respecto a la trayectoria exacta de la pelota que se aproxima antes de que el brazo impulse la raqueta contra la pelota. Por supuesto, a medida que se ejecuta la conducta, el cerebro participa también en mantener la frecuencia cardíaca, la respiración y otras funciones autónomas que normalmente escapan a la conciencia del jugador.

Como ilustra este ejemplo, nuestra conducta se conforma en respuesta a estímulos de nuestro entorno, y el medio que conocemos es creado en el cerebro a partir de nuestros sentidos: vista, oído, olfato, gusto, tacto, dolor y la sensación de los movimientos corporales. La percepción empieza en las células receptoras de la periferia, sensibles a una u otra forma de estímulo, que codifican información sobre el mismo, como su localización e intensidad. Los receptores a su vez excitan a las neuronas sensitivas que forman conexiones con conjuntos diferenciados de neuronas en la médula espinal. Esta información de cada receptor se analiza después en el tronco encefálico, el tálamo y la corteza cerebral en el contexto de la información de todos los demás receptores. Por ejemplo, cuando tomamos algo con la mano, los receptores táctiles producen potenciales de acción en fibras aferentes procedentes de la mano. Estas señales terminan por alcanzar los centros de procesamiento del sistema somatosensitivo —en los núcleos de los cordones posteriores, el tálamo, y varias áreas conectadas de la corteza— donde provocan la descarga de ciertas poblaciones de células.

Inicialmente, la información sensitiva es procesada en una serie de repetidores, cada uno de los cuales implica una elaboración más compleja de la información que en el relevo precedente. Las fibras sensitivas se proyectan según una distribución ordenada desde la periferia hacia el sistema nervioso central y de una parte del encéfalo a la siguiente, creando así un mapa nervioso organizado topográficamente de la superficie receptiva en el cerebro. De hecho, la mayoría de los sistemas sensitivos tienen varias vías en serie que procesan diferentes tipos de información de forma simultánea. Este *procesamiento paralelo* de la información sensitiva por diferentes componentes de un sistema sensitivo, y por todos los sistemas sensitivos en conjunto, es la forma que tiene nuestro cerebro de hacer el primer análisis de la información sensitiva. Además, las percepciones generadas por los sistemas sensitivos reclutan el núcleo amigdalino, que tiñe de emoción las percepciones, y el hipocampo, que almacena en la memoria a largo plazo aspectos de la percepción. Finalmente, nuestras experiencias sensitivas inician y guían nuestras acciones: el torrente ascendente de información sensitiva conecta con el sistema motor, que transmite señales hacia abajo, a lo largo de las vías motoras, a la médula espinal, para el movimiento reflejo o voluntario.

Así, para comprender la conducta es necesario descomponerla en las conductas que la componen, identificar las regiones del encéfalo que contribuyen a cada componente, y analizar cómo se conectan las regiones que participan. Aunque la anatomía del cerebro y el tipo de sus interconexiones parecen complejos, la organización funcional del sistema nervioso está gobernada por un conjunto relativamente simple de principios que hacen comprensibles muchos detalles de la anatomía. En este capítulo revisaremos los principales componentes anatómicos del sistema nervioso central y haremos un bosquejo de la organización funcional de los principales sistemas funcionales. En el siguiente capítulo emplearemos el sistema somatosensitivo para examinar los principios en que se basa el sustrato nervioso de la percepción y el movimiento.

El sistema nervioso central tiene siete divisiones importantes

Toda la conducta está mediada por el sistema nervioso central, que consta de la médula espinal y el encéfalo. El encéfalo está compuesto de seis regiones, cada una de las cuales se puede subdividir en varias áreas diferenciadas desde el punto de vista anatómico y funcional. Las seis partes principales del encéfalo son el bulbo, la protuberancia, el cerebelo, el mesencéfalo, el diencéfalo y los hemisferios cerebrales o telencéfalo (Fig. 17-2). Cada una de estas divisiones se encuentra en los dos hemisferios del encéfalo, pero pueden diferir en su tamaño y su forma. La orientación de los componentes del sistema nervioso central en el seno del cuerpo se describe en referencia a tres ejes (Fig. 17-3).

Médula espinal

La médula espinal es la parte más inferior del sistema nervioso central y, en muchos aspectos, la más simple. Se extiende desde la base del cráneo hasta la primera vértebra lumbar. La médula espinal recibe información sensitiva de la piel, las articulaciones y los músculos del tronco y las extremidades, y contiene las neuronas motoras responsables tanto de los movimientos voluntarios como reflejos.

A lo largo de su trayectoria la médula espinal varía de tamaño y de forma, dependiendo de si los nervios motores que surge de ella inervan las extremidades o el tronco. La médula se divide en la sustancia gris y la sustancia blanca que la rodea. La sustancia gris, que contiene los cuerpos neuronales, se divide normalmente en astas anteriores y posteriores (llamadas así porque la sustancia gris tiene forma de H en un corte transversal). El *asta posterior* contiene una disposición ordenada de neuronas sensitivas de relevo que reciben información de la periferia, mientras que el *asta anterior* contiene los núcleos motores que inervan los músculos específicos. La sustancia blanca está constituida por vías longitudinales de axones mielínicos que forman las vías ascendentes a través de las cuales la información sensitiva llega al encéfalo, y las vías descendentes portadoras de las órdenes motoras y las influencias reguladoras procedentes del mismo (véase Fig. 18-1).

Las fibras nerviosas que conectan la médula espinal con los músculos y los receptores sensitivos de la piel están agrupadas en 31 pares de nervios raquídeos, cada

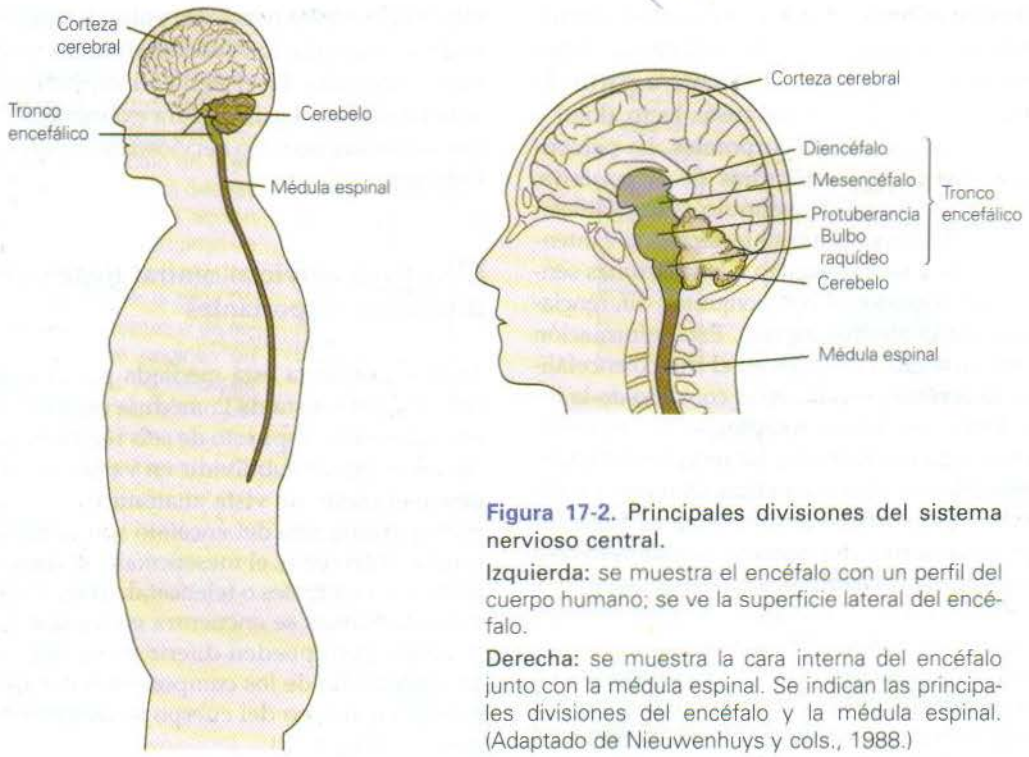


Figura 17-2. Principales divisiones del sistema nervioso central.

Izquierda: se muestra el encéfalo con un perfil del cuerpo humano; se ve la superficie lateral del encéfalo.

Derecha: se muestra la cara interna del encéfalo junto con la médula espinal. Se indican las principales divisiones del encéfalo y la médula espinal. (Adaptado de Nieuwenhuys y cols., 1988.)

uno de los cuales posee una división sensitiva que surge de la parte dorsal de la médula (la *raíz dorsal)* y una división motora que sale de la parte ventral (*la raíz ventral*). Las raíces dorsales llevan la información sensitiva de la piel y los músculos hacia la médula espinal. Las sensibilidades dolorosa, técnica y táctil son transmitidas por diferentes axones que discurren por las raíces dorsales. La médula recibe también información sensitiva de los órganos internos. Las raíces ventrales son haces de axones de las neuronas motoras que salen de la médula e inervan los músculos. Las neuronas motoras de la médula espinal constituyen la «vía final común», porque todos los niveles superiores del encéfalo que controlan la actividad motora terminan por actuar necesariamente a través de estas neuronas del asta anterior y sus conexiones a los músculos. Las raíces ventrales de ciertos niveles de la médula espinal comprenden también axones simpáticos y parasimpáticos.

Las tres divisiones siguientes del sistema nervioso central, por encima de la médula espinal (el bulbo raquídeo, la protuberancia y el mesencéfalo), se denominan en conjunto *tronco encefálico.* El tronco encefálico se continúa con la médula espinal y contiene grupos diferenciados de células nerviosas que contribuyen a diversos sistemas sensitivos y motores. La aferencia sensitiva y la eferencia motora del tronco encefálico son transmitidas por 12 pares craneales que funcionalmente son análogos a los 31 nervios raquídeos. La médula espinal es la mediadora de la sensibilidad y el control motor del tronco y las extremidades, mientras que el tronco encefálico se ocupa de la sensibilidad y el control motor de la cabeza, el cuello y la cara.

El tronco encefálico es también el lugar de entrada de varios sentidos especiales, como el oído, el equilibrio y el gusto. Las neuronas motoras del tronco encefálico controlan los músculos de la cabeza y el cuello. Las neuronas del tronco encefálico son también mediadoras de muchos reflejos parasimpáticos, como la disminución del gasto cardíaco y la presión arterial, el aumento del peristaltismo del tubo digestivo y la constricción de las pupilas. El tronco encefálico contiene las vías ascendentes y descendentes que transportan la información sensitiva y motora a otras divisiones del sistema nervioso central. Además, una red relativamente difusa de neuronas distribuidas por todo el núcleo del tronco del encéfalo, conocida como *formación reticular,* recibe un resumen de gran parte de la información sensitiva que entra en la médula espinal y el tronco encefálico y tiene importancia al influir en el grado de alerta del organismo.

Bulbo raquídeo

El bulbo raquídeo es la extensión rostral directa de la médula espinal y se parece a ella tanto en su organización como en la función. En el bulbo raquídeo hay grupos neuronales que participan en la regulación de la presión

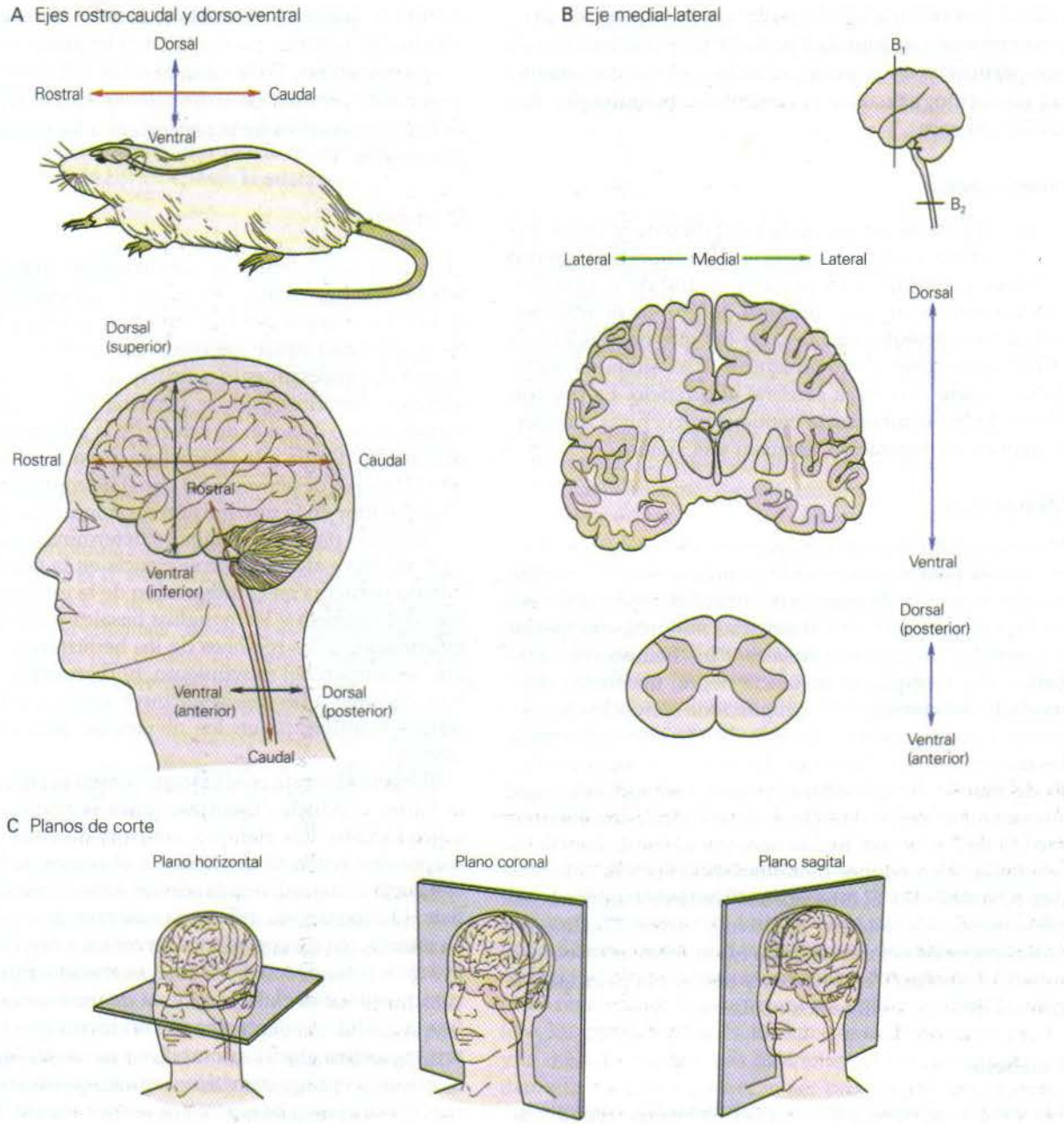


Figura 17-3. El sistema nervioso central —encéfalo y médula espinal— está organizado siguiendo tres ejes principales. (Adaptado de Martin, 1996.)

A. *Rostral* significa hacia la nariz y *caudal* hacia la cola. *Dorsal* quiere decir hacia la espalda del animal y *ventral* hacia la tripa. En mamíferos inferiores las orientaciones de estos dos ejes se mantienen a lo largo del desarrollo hasta la vida adulta. En los seres humanos y otros primates superiores el eje longitudinal se flexiona aproximadamente 110°. Debido a esta flexión los términos de posición se emplean de forma algo diferente dependiendo de si la parte del sistema nervioso central humano maduro está por encima o por debajo de la flexura. Por debajo de la flexura, en la médula espinal, rostral significa hacia la cabeza; caudal significa hacia el cóccix (el extremo inferior de la columna vertebral); ventral (anterior) significa hacia la tripa; y dorsal (posterior) hacia la espalda. Por encima de la flexura, rostral significa hacia la nariz; caudal hacia la parte posterior de la cabeza; ventral significa hacia la mandíbula; y dorsal hacia la parte superior de la cabeza. El término *superior* se emplea a menudo como sinónimo de dorsal, e *inferior* quiere decir lo mismo que ventral.

B. *Medial* significa hacia el centro del encéfalo y *lateral* hacia el lado.

C. Cuando se seccionan los encéfalos para su análisis, los cortes se hacen habitualmente siguiendo uno de los tres planos del espacio: horizontal, coronal o sagital.

suras, estructuras que contienen fibras que unen fundamentalmente regiones similares del lado izquierdo y derecho del encéfalo. El núcleo amigdalino está relacionado con la conducta social y la expresión de las emociones, el hipocampo con la memoria y los ganglios basales con el control de los movimientos finos.

Cinco principios gobiernan la organización de los principales sistemas funcionales

El sistema nervioso central consiste en varios sistemas funcionales diferenciados. Existen, por ejemplo, sistemas diferenciados para cada una de las modalidades de sensación (tacto, vista, oído, gusto, olfato) y para la acción.

En cada sistema funcional intervienen varias regiones del encéfalo que desempeñan diversas tareas de procesamiento de la información

Los circuitos nerviosos de varios sistemas funcionales discurren en parte a través de las mismas estructuras encefálicas. Por ejemplo, en varios sistemas sensitivos, los receptores de la periferia se proyectan hacia una o más regiones de la médula espinal, el tronco encefálico y el tálamo. El tálamo se proyecta hacia las cortezas sensitivas primarias, que a su vez tienen proyecciones hacia otras regiones de la corteza cerebral. Así, una estructura puede contener componentes de varios sistemas funcionales.

Los componentes de un sistema funcional reciben a menudo el nombre de repetidores por su organización en serie. El término *repetidor* induce a confusión, porque implica paso de información sin modificación. De hecho, en cada paso la información experimenta transformaciones, y rara vez la salida de una etapa de un sistema funcional es igual que la entrada. La información puede ampliarse o atenuarse en una etapa del sistema, por ejemplo, dependiendo del grado de vigilancia del animal. En cada etapa es típico que una sola neurona reciba entradas de miles de neuronas presinápticas, y es la suma de todas estas influencias la que gobierna la salida de la neurona hacia la siguiente etapa.

Aunque en cada etapa del procesamiento de la información intervienen diversas neuronas, estas neuronas pertenecen a dos clases funcionales: neuronas principales (o de proyección) e interneuronas locales. Los axones de las neuronas principales transmiten información a la siguiente etapa del sistema. Las interneuronas pueden recibir entradas de las mismas fuentes que las células principales, pero sólo entran en contacto con células locales que participan en la misma etapa de procesamiento. Así como las neuronas principales tienden a excitar a las neuronas sobre las cuales se proyectan, las interneuronas a menudo inhiben sus neuronas de actuación (véanse los Capítulos 2 y 4).

Los componentes de un sistema funcional están conectados por vías identificables

Los axones que abandonan un componente de un sistema funcional están agrupados en una *vía* que se proyecta al siguiente componente. Cada vía está localizada aproximadamente en la misma región en todos los encéfalos. Así, es posible ver a simple vista muchos grandes haces de axones en el cerebro, que fueron denominados por los neuroanatomistas clásicos. Por ejemplo, es llamativa la proyección de las vías piramidales, desde la corteza cerebral a la médula espinal. El cuerpo calloso es otro destacado haz de fibras. La mayoría de las vías no son tan llamativas pero se pueden demostrar con las modernas técnicas neuroanatómicas de rastreo (véase el Recuadro 5-1). También estas vías más sutiles se encuentran normalmente en la misma posición en todos los sujetos.

Cada parte del encéfalo se proyecta de manera ordenada hacia la siguiente, creando así mapas topográficos

Una de las características más llamativas de la organización de la mayoría de los sistemas sensitivos es que la superficie receptora periférica —la retina ocular, la cóclea del oído interno, y la superficie de la piel— está representada *topográficamente* a través de las sucesivas etapas de procesamiento. Por ejemplo, grupos de células vecinas en la retina se proyectan a grupos de células contiguas en la porción visual del tálamo, que a su vez se proyectan hacia regiones vecinas en la corteza visual. De esta forma se crea un *mapa nervioso* ordenado de información de la superficie receptiva que se retiene en los sucesivos niveles del encéfalo.

Estos mapas nerviosos no sólo reflejan la posición del receptor sino también su densidad, puesto que la densidad de la inervación determina el grado de sensibilidad a los estímulos sensitivos. Por ejemplo, la región central de la retina, la fóvea, posee la mayor densidad de receptores y por ello logra la mayor agudeza visual. En correspondencia con ello, el área de la corteza visual destinada a la información procedente de la fóvea es mayor que la que representa la retina periférica, donde la densidad de receptores (y la agudeza visual) es menor.

En el sistema motor, las neuronas que regulan determinadas partes del cuerpo forman grupos para constituir un mapa motor; el mapa motor mejor definido es el de la corteza motora primaria. El mapa motor, como los mapas sensitivos, no representa por igual cada parte del cuerpo. La extensión de la representación de cada parte del cuerpo refleja la densidad de inervación de esa parte y por lo tanto la finura del control necesario para sus movimientos.

Los sistemas funcionales tienen una organización jerárquica

En la mayoría de los sistemas cerebrales el procesamiento de la información está organizado de forma jerárquica. En el sistema visual, por ejemplo, cada neurona del cuerpo geniculado lateral (en el interior del tálamo) responde a un punto de luz en una determinada región del campo visual. Los axones de varias neuronas talámicas vecinas convergen sobre células de la corteza visual primaria, donde cada célula sólo se activa cuando está activa una configuración determinada de células. Por ejemplo, una célula cortical puede descargar cuando las aferencias señalan una barra de luz en una determinada orientación.

A su vez, las células de la corteza visual primaria convergen sobre células individuales de la corteza de asociación. Estas células responden incluso de forma más selectiva a la información, por ejemplo, una barra de luz que se mueve en determinada dirección. La información pasa, tanto en serie como en paralelo, a través de 35 regiones corticales o más dedicadas al procesamiento de la información visual. En fases muy avanzadas del procesamiento de la información en la corteza, las neuronas individuales responden a información muy compleja, como la forma de una cara.

Los sistemas funcionales de un lado del cerebro controlan el lado contrario del cuerpo

Una característica importante, pero todavía no explicada, de la organización del sistema nervioso central es que la mayoría de las vías nerviosas son simétricas bilateralmente y cruzan al lado opuesto (contralateral) del encéfalo o la médula espinal. El resultado es que las actividades sensitivas y motoras de un lado del cuerpo están gobernadas por el hemisferio cerebral del lado contrario. Así, el movimiento de la parte izquierda del cuerpo está controlado en gran medida por neuronas de la corteza motora derecha.

Las vías de los diferentes sistemas se cruzan a distintos niveles del encéfalo. Por ejemplo, las vías ascendentes del dolor cruzan al lado opuesto en la médula espinal, casi inmediatamente después de penetrar en el sistema nervioso central. Sin embargo, la vía de la sensibilidad táctil fina, asciende por el mismo lado de la médula espinal hasta el bulbo, donde realiza la primera sinapsis. Allí las fibras de segundo orden se cruzan hacia el tálamo del lado contrario. Esta clase de cruzamientos en el tronco encefálico y en la médula espinal recibe el nombre de *decusaciones*.

La corteza cerebral se ocupa del funcionamiento cognitivo

Aunque muchas funciones que mantienen la vida están gobernadas por regiones de la médula espinal, el tronco encefálico y el diencéfalo, es la corteza cerebral —la fina capa externa de los hemisferios cerebrales— la responsable de gran parte del planeamiento y la ejecución de acciones en la vida diaria. Filogenéticamente, la corteza cerebral humana es la más elaborada, y buena parte de la neurociencia moderna intenta comprender el funcionamiento y los trastornos de la corteza humana.

La corteza cerebral tiene una forma muy plegada, constituida por surcos (*cisuras y surcos*) separados por regiones elevadas (*circunvoluciones*). Se desconoce la razón exacta de este plegamiento. Es probable que surgiera en el transcurso de la evolución para dar acomodo al creciente número de neuronas. El espesor de la corteza no varía sustancialmente en las distintas especies y siempre está en torno a 2 a 4 mm. Sin embargo, el área de superficie es mucho mayor en los primates superiores, en especial en el cerebro humano. El número de neuronas de la corteza cerebral es uno de los determinantes esenciales de su capacidad de procesamiento de la información. Como veremos a continuación, la neocorteza está organi-

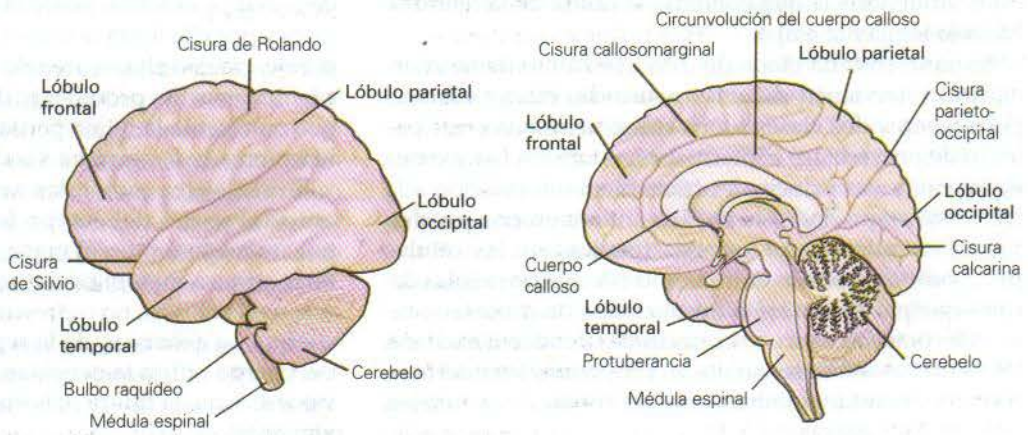


Figura 17-4. Los principales lóbulos de la corteza cerebral, algunas cisuras importantes, y otras regiones el encéfalo, representadas en una visión lateral (izquierda) y medial (derecha) del encéfalo humano. (Adaptada de Martin, 1989.)

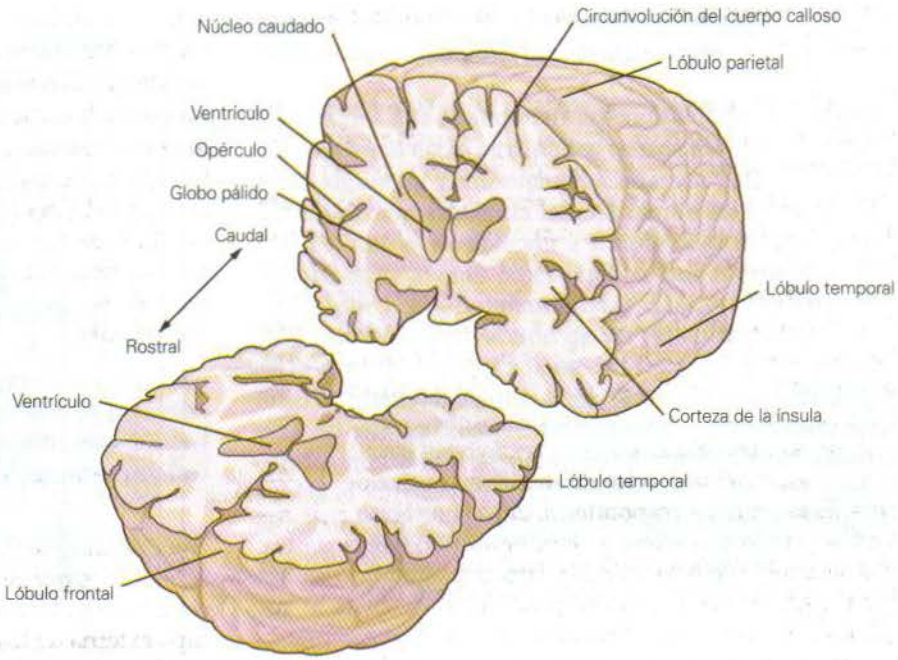


Figura 17-5. Algunas estructuras de los hemisferios cerebrales no son visibles desde la superficie del encéfalo. Por ejemplo, los ganglios basales (núcleo caudado y globo pálido) y la corteza de la ínsula sólo son visibles después de cortar el encéfalo. Las grandes cavidades del interior del encéfalo denominadas *ventrículos* están llenas de líquido cefalorraquídeo. (Adaptado de England y Wakely, 1991.)

zada en capas funcionales. La información se procesa en la neocorteza *a través* de las capas en conjuntos interconectado de neuronas llamados *columnas*, o *módulos* (véase el Capítulo 23). El aumento de la superficie de la corteza permite un mayor número de módulos y por lo tanto brinda una capacidad mayor de procesar información.

La corteza cerebral se divide anatómicamente en cuatro lóbulos

La corteza cerebral se divide en cuatro lóbulos principales denominados por los huesos que los cubren: frontal, parietal, temporal y occipital (Figs. 17-4 y 17-5). Por ejemplo, el lóbulo temporal tiene regiones diferenciadas que desempeñan funciones auditivas, visuales o de memoria. Otras dos regiones de la corteza cerebral son la corteza del cíngulo, que rodea la superficie dorsal del cuerpo calloso, y la corteza insular (ínsula), que no es visible en la superficie por el crecimiento sobre ella de los lóbulos frontal, parietal y temporal. (La porción de la corteza cerebral que sepulta la ínsula en la cisura de Silvio recibe el nombre de opérculo.)

Los cuatro lóbulos se definen de forma notoria por llamativos surcos de la corteza cuya posición en los diferentes cerebros humanos es relativamente constante. Una de las muescas más acusadas de la corteza cerebral, la cisura de Silvio o surco lateral, separa el lóbulo temporal de los lóbulos frontal y parietal. La corteza de la ínsula forma el límite medial del surco lateral. Otra muesca importante, la cisura central o de Rolando, discurre por la parte medial y lateral sobre la superficie dorsal del hemisferio y separa los lóbulos frontal y parietal (Fig. 17-4).

Pierre Paul Broca fue el primero en llamar la atención sobre la continuidad de las partes mediales de los hemisferios cerebrales, donde porciones de los lóbulos frontal, parietal y temporal rodean y bordean los ventrículos cerebrales llenos de líquido. Broca denominó a esta región lóbulo límbico (en latín *limbus*, borde). El lóbulo límbico no se considera ya una de las principales subdivisiones de la corteza cerebral. Sin embargo, la corteza del cíngulo, que rodea el cuerpo calloso (Fig. 17-4), se considera una división diferenciada de la neocorteza, como corteza de la ínsula.

La corteza cerebral tiene regiones funcionalmente diferenciadas

Muchas áreas de la corteza cerebral se ocupan fundamentalmente del procesamiento de la información sensitiva o de la emisión de órdenes motoras. Además, un área dedicada a una modalidad sensitiva concreta o a la función motora comprende varias áreas especializadas con diferentes funciones en el procesamiento de la información. Estas áreas se conocen como áreas sensitivas o motoras primarias, secundarias o terciarias, dependiendo de su proximidad a las vías sensitivas o motoras periféricas. Por ejemplo la corteza motora primaria es la mediadora de los movimientos voluntarios de las extremidades y el tronco, y se denomina *primaria* porque contiene neuronas que se proyectan directamente hacia la médula

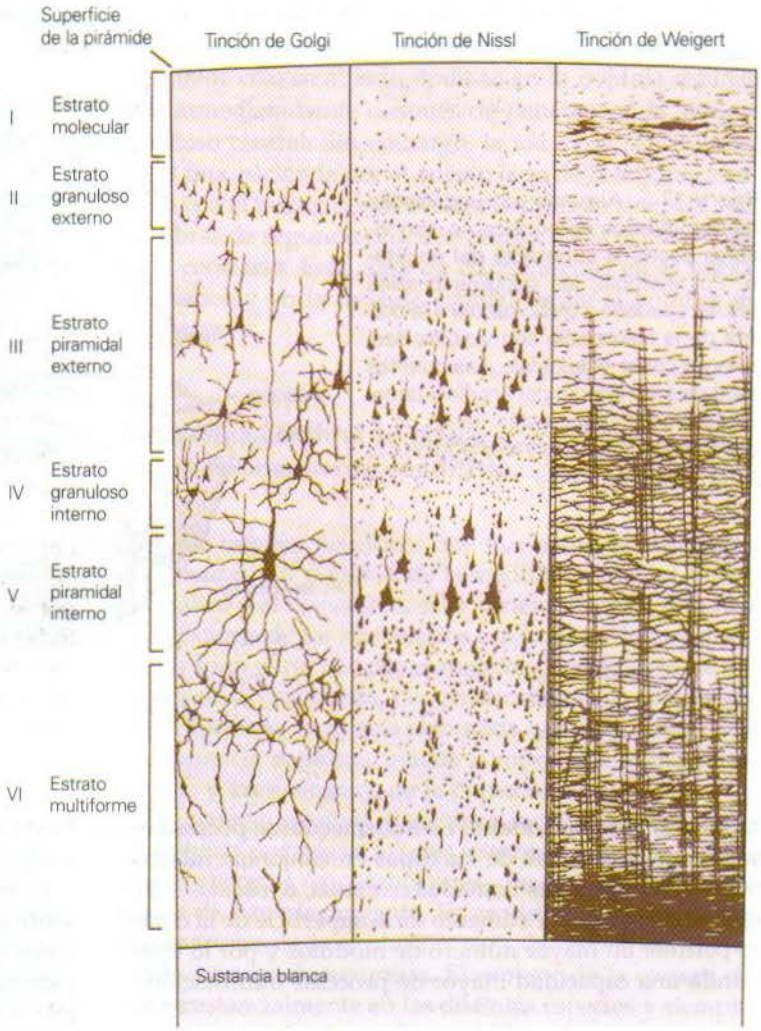


Figura 17-6. Las neuronas de la corteza cerebral están dispuestas en capas características. El aspecto de la corteza depende de qué se emplea para teñirla. La tinción de Golgi pone de manifiesto cuerpos neuronales y árboles dendríticos. El método de Nissl muestra cuerpos celulares y dendritas proximales. Una tinción de Weigert para fibras mielínicas revela el tipo de distribución de los axones. (Tomada de Heimer, 1994.)

espinal para activar las neuronas motoras somáticas. Las áreas sensitivas primarias reciben gran parte de su información directamente del tálamo; sólo hay unas pocas escalas sinápticas interpuestas entre el tálamo y los receptores primarios.

La corteza visual primaria está en localización caudal en el lóbulo occipital y se asocia predominantemente a la llamativa cisura calcarina (Fig. 17-4). La corteza auditiva primaria está localizada en el lóbulo temporal, donde asienta en una serie de circunvoluciones (circunvoluciones de Heschl) sobre la cisura de Silvio. La corteza somatosensitiva primaria está localizada en posición caudal a la cisura de Rolando, en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal.

Cada área sensitiva primaria transmite información a un área vecina de orden superior (o área de asociación unimodal) que depura la información de una sola modalidad sensitiva. Cada área de orden superior envía sus señales de salida a una de las tres áreas de asociación multimodales que integran la información de dos modalidades sensitivas o más, y coordinan esta información con planes de acción (véase el Capítulo 19).

La corteza motora primaria, localizada en posición inmediatamente rostral a la cisura de Rolando, está en relación íntima con los sistemas motores de la médula espinal. Las células corticales influyen en las neuronas del asta anterior de la médula espinal responsables de los movimientos musculares. Las áreas sensitivas primarias de la corteza son los lugares *iniciales* de procesamiento de la información sensitiva, mientras que la corteza motora primaria es el lugar *final* de la corteza de elaboración de las órdenes motoras. Las áreas motoras de orden superior, localizadas rostralmente a la corteza motora primaria en el lóbulo frontal, computan programas de movimiento que son transmitidos a la corteza motora primaria para su puesta en práctica.

La corteza cerebral está organizada en capas

La corteza cerebral está organizada en capas celulares. El número de capas y los detalles de su organización varían en toda la corteza. La forma más típica de neocorteza contiene seis capas, numeradas desde la capa más externa (piamadre) de la corteza hasta la sustancia blanca (Figura 17-6)

La capa I es una capa acelular llamada *estrato molecular*. Está ocupada por las dendritas de células situadas a mayor profundidad y por axones que la atraviesan o forman conexiones en esta capa.

La capa II está compuesta fundamentalmente por pequeñas células esféricas llamadas gránulos y por lo tanto se denomina *estrato granuloso externo*.

La capa III contiene diversos tipos celulares, muchos de los cuales son de forma piramidal; es típico que las neuronas localizadas en la parte más profunda de la capa III sean mayores que las más superficiales. La capa III se denomina *estrato piramidal externo* o neuronal.

La capa IV, como la II, está compuesta fundamentalmente por gránulos y se denomina *estrato granuloso interno*.

La capa V, *estrato piramidal interno*, está constituida fundamentalmente por células de forma piramidal que por lo general son mayores que las de la capa III.

La capa VI es una capa bastante heterogénea de neuronas y se conoce por tanto como *estrato polimorfo o multiforme*. Se mezcla con la sustancia blanca que forma el límite profundo de la corteza y lleva axones desde y hacia la corteza.

Aunque cada capa de la corteza cerebral se define fundamentalmente por la presencia o ausencia de cuerpos neuronales, contiene también otros elementos. Así, las capas I a III contienen las dendritas apicales de las neuronas cuyos cuerpos celulares se sitúan en las capas V y VI, mientras que las capas V y VI contienen las dendritas basales de las neuronas cuyos cuerpos están en las capas III y IV. El perfil de aferencias a una determinada neurona cortical depende más de la distribución de sus dendritas que de la localización de su cuerpo celular.

No todas las regiones corticales poseen la misma organización laminar. Por ejemplo, la circunvolución precentral, que funciona como corteza motora primaria, prácticamente carece de estrato granuloso interno (capa IV) y por lo tanto recibe el nombre de corteza agranular. Por el contrario la región de la corteza occipital que actúa como corteza visual primaria tiene una capa IV extremadamente prominente que normalmente se subdivide todavía en tres subcapas por lo menos (Fig. 17-7). Estas dos áreas corticales son las más fáciles de identificar en cortes histológicos.

La prominencia o la falta de prominencia de la capa IV puede entenderse en relación con sus conexiones con el tálamo. La capa IV es objetivo principal de la información sensitiva procedente del tálamo. En animales muy visuales, como los seres humanos, el cuerpo geniculado lateral genera una gran aferencia muy organizada a la capa IV de la corteza visual primaria. Por otra parte la corteza motora es fundamentalmente una región de salida de la neocorteza recibe escasa información sensitiva directamente del tálamo.

La estructura laminar característica de la corteza visual primaria o la corteza motora no es típica de la superficie neocortical. Sin embargo los pioneros del estudio de la corteza cerebral, como Korbinian Brodmann, emplearon la prominencia relativa de las capas situadas por encima y por debajo de la capa IV, el tamaño celular o las características de agrupación de las células para definir los límites entre las distintas áreas. Basándose en estas diferencias, Brodmann dividió la corteza cerebral en 47 regiones citoestructurales (Fig. 17-7).

Aunque la división de Brodmann parece coincidir en parte con la información más reciente sobre las funciones de la neocorteza, el método citoestructural no captura por sí solo las sutilezas o variedad de las funciones de todas las regiones diferenciadas de la corteza. Por ejemplo, Brodmann enumeró cinco regiones (áreas 17-21) relacionadas con la función visual en el mono. Por el contrario, la moderna neuroanatomía de conexión y la electrofisiología han identificado al menos 35 regiones corticales funcionalmente diferenciadas en el seno de la región estudiada por Brodmann.

Las capas organizan las aferencias y eferencias

¿Qué significado funcional tiene la organización en capas? La neocorteza recibe aferencias del tálamo, de otras regiones corticales de ambos lados del encéfalo, y de otras diversas fuentes. Las eferencias de la neocorteza se dirigen también a varias regiones del encéfalo, como otras regiones de la neocorteza de ambos lados del encéfalo, los ganglios basales, los núcleos de la protuberancia, y la médula espinal. Las diferentes aferencias que acceden a la neocorteza parecen ser procesadas de maneras diferentes, y las eferencias de la neocorteza proceden de diferentes poblaciones de neuronas. La estructura en capas de las neuronas proporciona un medio eficiente de organizar las relaciones aferencias-eferencias de las neuronas neocorticales (Figura 17-8).

En el interior de la neocorteza la información pasa sucesivamente desde un centro de procesamiento a otro. Por ejemplo en el sistema visual, las conexiones entre la corteza visual primaria y las áreas visuales secundaria y terciaria, llamadas conexiones de asociación o de acción anterógrada se originan fundamentalmente en células de la capa III y terminan principalmente en la capa IV. También son típicas proyecciones de retroacción desde etapas tardías a etapas iniciales del procesamiento; se originan en células de las capas V y VI y terminan en las capas I/II y VI (Fig. 17-9).

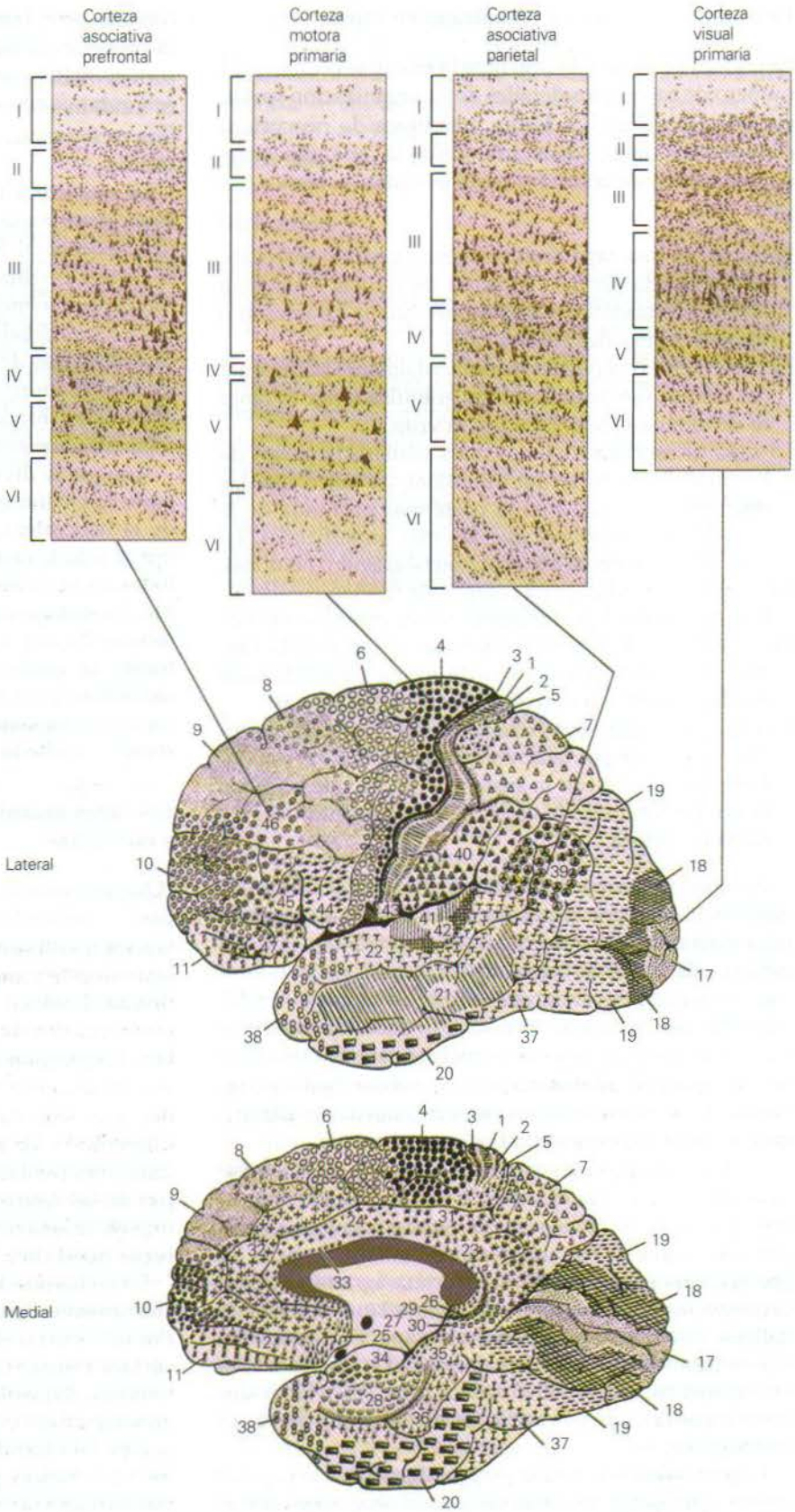


Figura 17-7. La prominencia de determinadas capas celulares de la corteza cerebral varía en toda la corteza. Las cortezas sensitivas, como la visual, tienden a tener muy llamativo el estrato granuloso interno. En las cortezas motoras, como la corteza motora primaria, la capa IV es exigua pero las capas de salida, como la V, son llamativas. Estas diferencias indujeron a Brodmann y otros que trabajaron en torno a los albores del siglo XX a dividir el cerebro en diversas regiones citoestructurales. La subdivisión de Brodmann (1909) que se muestra en la **mitad inferior** de esta ilustración es un análisis clásico, ¡pero se basaba en un solo encéfalo humano! (Tomada de Martin, 1996.)

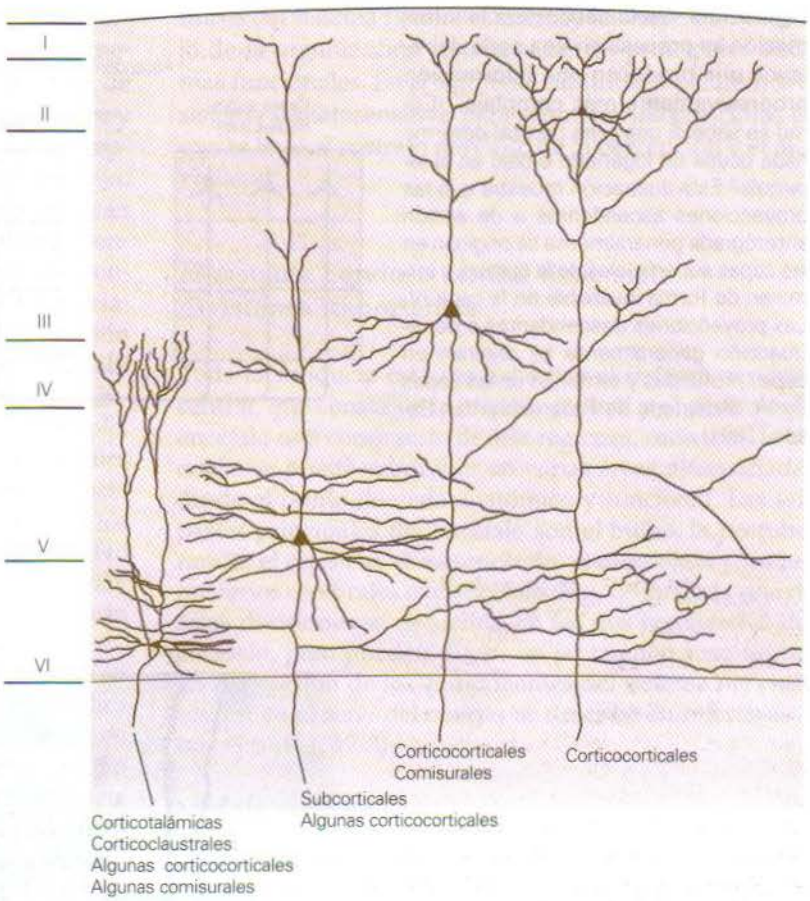


Figura 17-8. Las células de diferentes capas de la neocorteza se proyectan a distintas partes del encéfalo. Las proyecciones a otras regiones de la neocorteza, las llamadas conexiones corticocorticales o de asociación, proceden fundamentalmente de las capas II y III. Las proyecciones a regiones subcorticales surgen fundamentalmente de las capas V y VI. (Tomada de Jones, 1986).

La corteza cerebral posee dos tipos principales de neuronas: neuronas de proyección e interneuronas

Las neuronas de la corteza tienen diversas formas y tamaños. Rafael Lorente de Nó, un discípulo de Santiago Ramón y Cajal, empleó el método de Golgi para identificar más de 40 tipos diferentes de neuronas corticales basándose solamente en la distribución de sus dendritas y axones. En general las neuronas de la corteza, y de otros lugares, se pueden definir en un sentido amplio como neuronas de proyección o interneuronas locales. Las *neuronas de proyección* típicas tienen somas de forma piramidal (Fig. 17-10). Se localizan fundamentalmente en las capas III, V y VI y emplean como transmisor primario el aminoácido excitador glutamato. Las *interneuronas locales* usan el neurotransmisor inhibidor γ-aminobutírico (GABA), constituyen entre el 20 y el 25 % de las neuronas del neocórtex y están localizadas en todas las capas.

Se han diferenciado varios tipos de interneuronas GABAérgicas basándose en sus tipos de conexión y los cotransmisores que contienen (Fig. 17-11). Algunas poseen axones que terminan sobre los cuerpos celulares de las neuronas de actuación; éstas se suelen denominar *células en cesta*. Otras tienen axones que termina exclusivamente sobre los axones de las células de actuación; las múltiples series de terminales sinápticas formadas por estos axones GABAérgicos son semejantes a un candelabro y estos tipos celulares suelen llamarse *células de lámpara de araña* (*chandelier*). Algunas neuronas GABAérgicas contienen otros péptidos neuroactivos como la somatostatina, la colecistocinina o los péptidos opioides. La neocorteza contiene también una población de interneuronas excitadoras, localizadas fundamentalmente en la capa IV. Estas células tienen un plexo estrellado de dendritas, emplean como transmisor el glutamato y forman sinapsis con neuronas próximas al cuerpo celular. Estas interneuronas excitadoras son las receptoras primarias de la información sensitiva que se recibe en la neocorteza procedente del tálamo.

Las neuronas de la neocorteza no sólo están distribuidas en capas sino también en columnas que atraviesan las capas, aunque la organización en columnas no es especialmente evidente en preparaciones histológicas habituales. Una columna cortical cabría en un cilindro cuyo

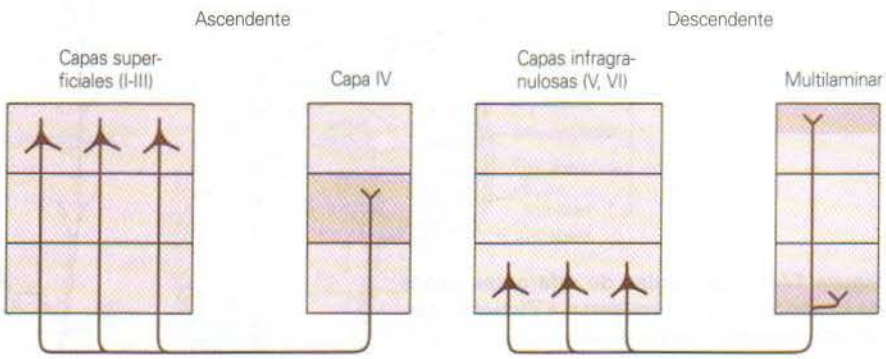


Figura 17-9. En la neocorteza la información se procesa en una serie de relevos que producen una información progresivamente más compleja. ¿Cómo se sabe si una zona cortical determinada ocupa un lugar alto o bajo en la jerarquía? Esta ilustración muestra que las proyecciones ascendentes o de acción anterógrada generalmente se originan en las capas superficiales de la corteza y terminan de forma invariable en la capa IV. Las proyecciones descendentes o de retroacción generalmente se originan en capas profundas y terminan en las capas I y VI. (Adaptado de Felleman y Van Essen, 1991).

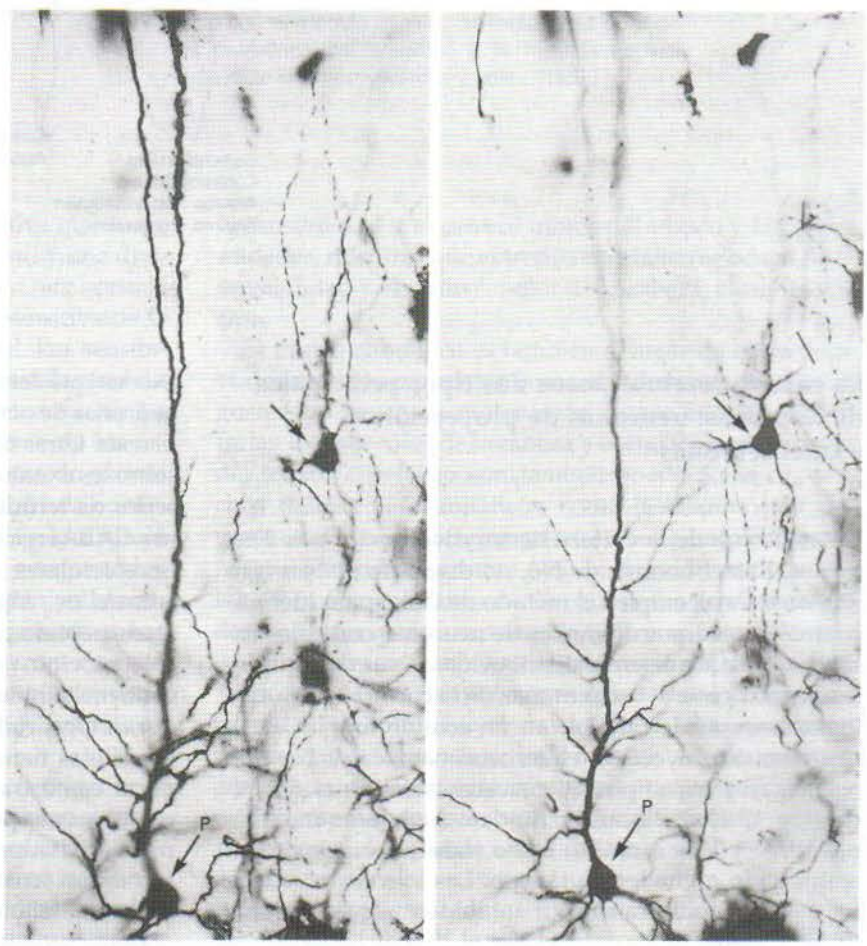


Figura 17-10. En estas microfotografías realizadas a diferentes profundidades de foco sobre la misma preparación teñida con el método de Golgi se muestran una neurona de proyección (P) y una interneurona (I) en la corteza somatosenstiva de un mono. La célula piramidal (Tipo I de Golgi) se ve mejor a la izquierda, mientras que la interneurona (tipo II de Golgi) se ve mejor a la derecha. (Tomada de Jones y Peters, Vol. 1, 1966.)

diámetro fuese de una fracción de milímetro. Las neuronas de una determinada columna tienden a tener propiedades de respuesta muy similares, probablemente porque constituyen una red local de procesamiento. Se cree que las columnas representan los módulos de computación fundamentales de la neocorteza (véase el Capítulo 21).

Como hemos visto, siempre se encuentra que el espesor de la neocorteza es de 2 a 4 mm. De hecho, el número de neuronas que se apilan unas encima de otras en el espesor de la corteza es muy similar en diferentes regiones corticales y en distintas especies. Una excepción es la corteza visual primaria, que tiene aproximadamente el doble de neuronas en una columna. Por ello, lo que diferencia fundamentalmente la corteza cerebral de un ser humano de la de una rata no es el espesor de la corteza ni la organización de las columnas corticales, sino el número total de columnas. La expansión masiva de la superficie cortical cerebral humana da cabida a muchas más columnas y proporciona así mucho más poder de computación.

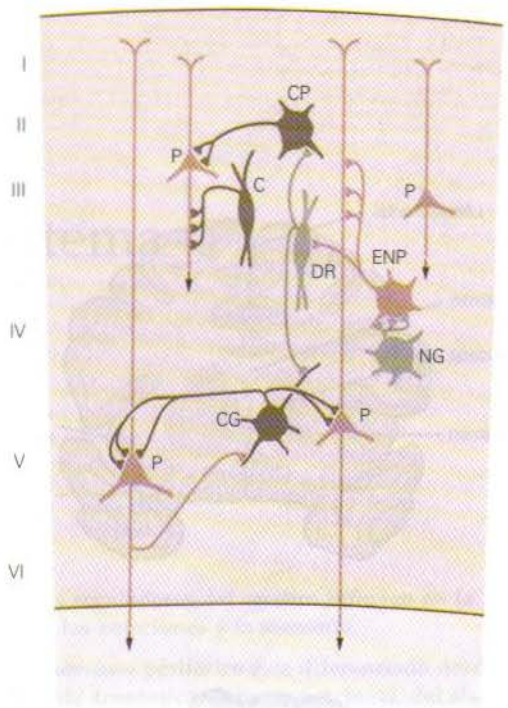


Figura 17-11. Los distintos tipos de células GABAérgicas (gris oscuro) y presuntamente GABAérgicas (gris claro) tienen conexiones diferentes con las células piramidales (P) y células espinosas no piramidales (ENP) de la neocorteza. Las células GABAérgicas comprenden las células en lámpara de araña (*chandelier*) (**C**), que terminan exclusivamente en los axones de otras neuronas, y las células en cesta grandes y pequeñas (**CG, CP**), cuyos axones terminan fundamentalmente en otros cuerpos celulares. También pueden ser GABAérgicas las células en doble ramo (**DR**) y las neurogliaformes (**NG**). (Adaptado de Houser y cols., 1986.).

Las regiones subcorticales del encéfalo contienen grupos funcionales de neuronas llamados núcleos

La capacidad de la corteza cerebral de procesar información sensitiva, de asociarla con estados emocionales y almacenarla en forma de memoria, y de iniciar la acción está regulada por tres estructuras situadas en la profundidad de los hemisferios cerebrales: los ganglios basales, el hipocampo y el núcleo amigdalino. Los principales componentes de los ganglios basales son el núcleo caudado, el putamen y el globo pálido (Fig. 17-12). Las neuronas de los ganglios basales regulan el movimiento y contribuyen a ciertas formas de cognición como el aprendizaje de habilidades. Reciben aferencias de todas las partes de la corteza cerebral, pero sólo envían sus señales de salida al lóbulo frontal a través del tálamo.

El hipocampo y las regiones corticales asociadas forman el suelo del asta inferior del ventrículo lateral. En conjunto estas estructuras son responsables de la formación de recuerdos a largo plazo sobre nuestras experiencias diarias. Sin embargo, el hipocampo no es el almacén permanente de los recuerdos (Capítulo 62). Al dañarse el hipocampo las personas se vuelven incapaces de formar nuevos recuerdos pero no se alteran significativamente los antiguos.

El núcleo amigdalino, inmediatamente rostral al hipocampo, participa en el análisis del significado emocional o de motivación de los estímulos sensitivos, y en la coordinación de las acciones de diversos sistemas cerebrales para que el sujeto pueda dar la respuesta apropiada. El núcleo amigdalino recibe aferencias directamente de los principales sistemas sensitivos. A su vez se proyecta hacia la neocorteza, los ganglios basales, el hipocampo y diversas estructuras subcorticales, incluido el hipotálamo. A través de sus proyecciones al tronco encefálico el núcleo amigdalino puede regular los componentes somáticos y viscerales del sistema nervioso periférico y de este modo orquestar la respuesta del cuerpo a una determinada situación. Las respuestas al peligro —el sentimiento de miedo y la variación de la frecuencia cardíaca y de la respiración como consecuencia de ver una serpiente, por ejemplo— están mediadas por el núcleo amigdalino y sus conexiones.

En los cortes histológicos finos realizados a través del tronco encefálico y teñidos por cualquiera de los métodos habituales para demostrar cuerpos celulares neuronales, los somas neuronales aparecen agrupados en cúmulos de diferentes tamaños y formas. Estos cúmulos de neuronas reciben el nombre de *núcleos* (véase el núcleo geniculado lateral en la Fig. 17-13).

La mayoría de los núcleos no son poblaciones homogéneas de células, sino que comprenden diversas células

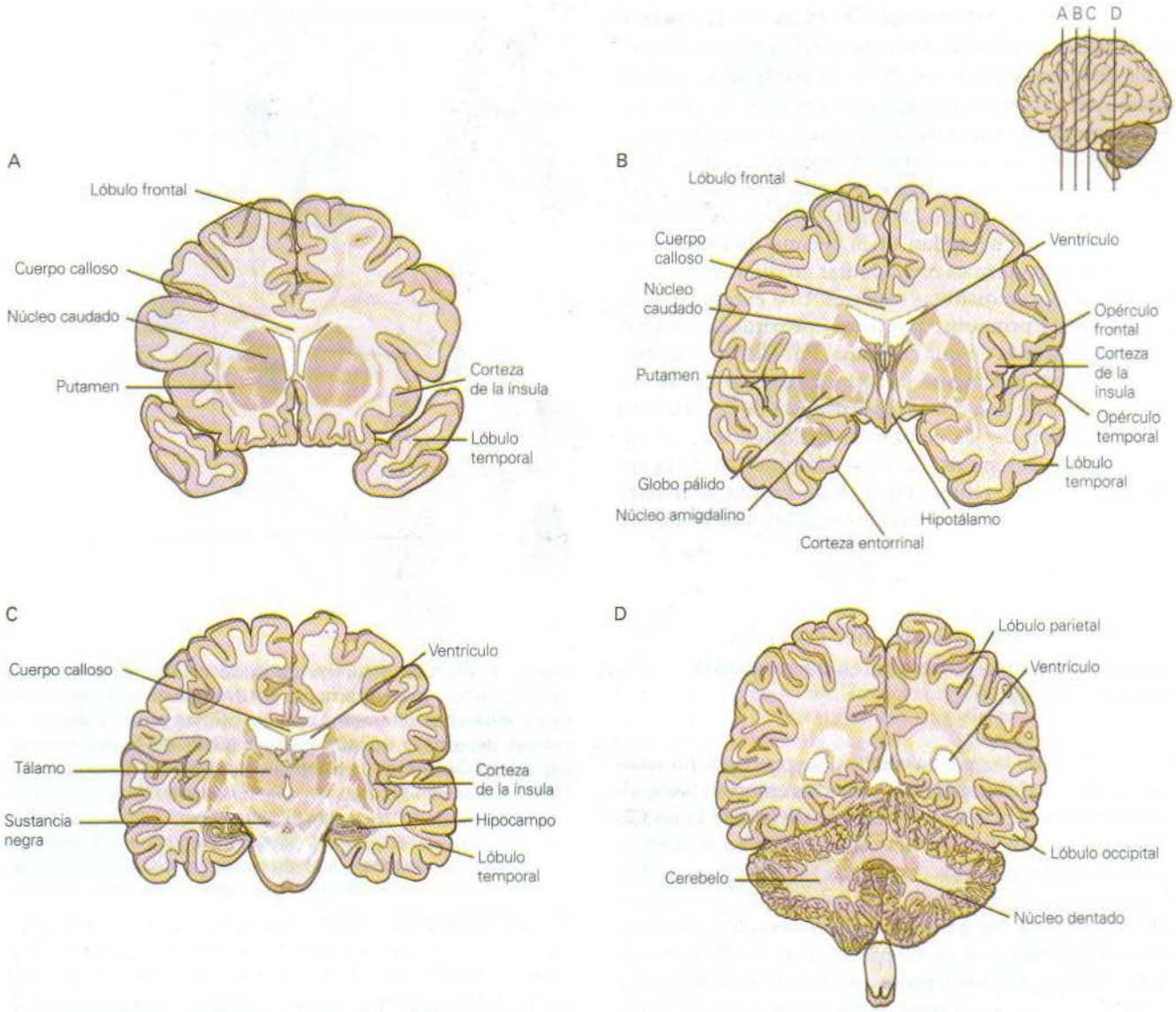


Figura 17-12. En estos cortes coronales del encéfalo humano se muestran varias regiones encefálicas. Los cortes están dispuestos en dirección rostrocaudal (de **A** a **D**) y la localización aproximada de cada uno de ellos se muestra en la visión lateral del encéfalo de la parte superior derecha. (Tomado de Nieuwenhuys y cols., 1988.)

organizadas en subnúcleos, divisiones o capas. Por ejemplo, las neuronas del cuerpo geniculado lateral del tálamo están agrupadas en bandas alternativas de neuronas pequeñas y grandes con diferentes funciones (Fig. 17-14). Incluso en el seno de un núcleo de aspecto homogéneo cuando se tiñe con el método de Nissl inespecífico (Figura 17-13), el empleo de otras tinciones que realzan la estructura de las dendritas (como la técnica de Golgi) o la composición química de las neuronas (como la histoquímica o la inmunohistoquímica) revela una heterogeneidad sustancial de los tipos de neuronas.

Por tanto, la definición de núcleos en el cerebro depende del método con el que se visualizan las neuronas. De hecho, la moderna neuroanatomía ha experimentado grandes progresos añadiendo nuevos criterios diferenciales a la definición de regiones cerebrales y tipos cerebrales. Un ejemplo especialmente elocuente se dio en la década de los años 70 cuando Bengt Falck y Nils Hillarp desarrollaron una técnica de histofluorescencia para teñir monoaminas neurotransmisoras. Esta técnica permitió identificar en el seno de la formación reticular, que recibía este nombre por su aspecto difuso y relativamente anuclear, grupos de neuronas serotoninérgicas, adrenérgicas o dopaminérgicas. En los dos últimos decenios han hecho su aparición otras muchas técnicas para definir la composición química o genética de los tipos celulares neurona-

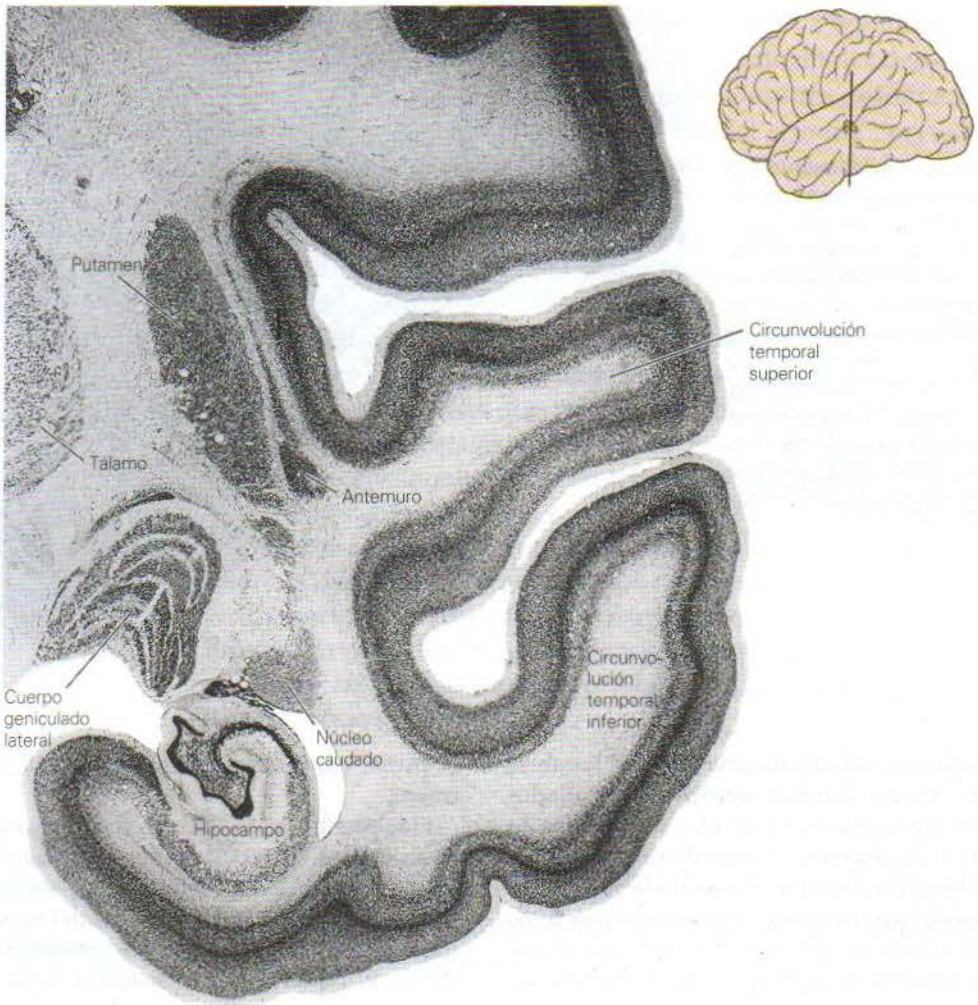


Figura 17-13. En este corte coronal a través del hemisferio derecho del cerebro de un macaco se pueden ver varios núcleos. La tinción de Nissl realza los cuerpos celulares de las neuronas y la glía y determina el aspecto granulado oscuro de buena parte de este corte. En esta fotografía a bajo aumento es difícil distinguir los cuerpos neuronales individuales. Son visibles varios núcleos. El cuerpo geniculado lateral del tálamo está subdividido en capas. Otras neuronas estratificadas aparecen en el hipocampo y en la neocorteza del lóbulo temporal. Otros núcleos, como el núcleo caudado, el putamen y el antemuro, son más homogéneos. Las regiones blancas situadas entre las células teñidas constituyen la sustancia blanca, donde los axones no teñidos discurren de una región cerebral a otra.

les. Por ejemplo, la hibridación *in situ* permite visualizar las neuronas en función de los genes que expresan.

La organización celular del cerebro tendría mucha menos importancia funcional si variara mucho de un individuo a otro. Sin embargo, los tipos de neuronas en un determinado núcleo cerebral y las conexiones que establecen son el resultado final de un programa estereotipado de desarrollo de proliferación, migración y diferenciación celular, y por tanto son similares en todos los individuos. Esta regularidad de la posición y los componentes de los núcleos cerebrales apoya la noción de que la localización espacial de las neuronas, su relación con otras neuronas en un núcleo y la distribución tridimensional de sus axones y dendritas en el seno del sistema nervioso son cruciales para una función cerebral normal.

Los sistemas reguladores del cerebro influyen en la motivación, las emociones y la memoria

Algunas áreas del encéfalo no son puramente sensitivas ni puramente motoras, sino reguladoras. Sin embargo, estos sistemas reguladores son componentes esenciales de los circuitos nerviosos que subyacen a las conductas complejas. Las conductas complejas se orientan a menu-

Figura 17-14. La mayoría de los núcleos no son poblaciones homogéneas de células. En este corte coronal del hemisferio derecho de un cerebro humano tratado con tinción de Nissl se ve la complejidad del núcleo geniculado lateral. Los axones de las neuronas retinianas terminan en capas diferentes (1-6) del núcleo. Las capas 1 y 2 contienen neuronas mucho mayores (magnocelulares) que la capas 3 a 6 (parvocelulares), y los dos tipos de células tienen funciones diferentes. Cada capa contiene tanto neuronas de proyección como interneuronas.

do a satisfacer una necesidad primaria como el hambre, la sed o el sueño. Así, los sistemas sensitivos y reguladores del hipotálamo determinan los niveles sanguíneos de glucosa. En cuanto la glucemia desciende por debajo de un nivel crítico, sentimos hambre. Para satisfacer el hambre, primero han de entrar en juego procesos perceptivos y reguladores. Cuando un predador inspecciona el entorno buscando indicios de la presa, como imágenes, sonidos u olores, los sistemas reguladores del cerebro centran el aparato sensorial sobre estímulos de importancia para la alimentación.

La base nerviosa de la alerta y de la atención selectiva no se conoce bien. Sin embargo, sabemos que en estas funciones intervienen sistemas reguladores diferenciados del tronco encefálico. Pequeños grupos de neuronas reguladoras del tronco encefálico contienen noradrenalina y serotonina, y estos neurotransmisores establecen el grado general de vigilia de un animal a través de su influencia reguladora sobre estructuras prosencefálicas. Otro grupo de neuronas reguladoras que interviene en la vigilia o la atención es el núcleo basal de Meynert, localizado por debajo de los ganglios basales en la región prosencefálica basal del telencéfalo. Las neuronas colinérgicas del núcleo basal envían conexiones a prácticamente todas las porciones de la neocorteza, donde participan mecanismos de la atención que agudizan los procesos cognitivos o perceptivos.

Si un predador encuentra una posible presa, diversas estructuras corticales y subcorticales determinan si es comestible o no. Una vez que se ha reconocido el alimento, otros sistemas corticales y subcorticales inician un programa motor global para llevar al animal al contacto con la presa, capturarla, colocársela en la boca, masticar y tragar.

Finalmente, la satisfacción fisiológica que experimenta el animal al consumir alimento refuerza las conductas que llevaron al éxito predador. Los sistemas reguladores de las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo son los mediadores de estos aspectos gratificadores de la conducta. El poder de estos sistemas se ha demostrado en experimentos con ratas. Cuando se colocan electrodos en las regiones de recompensa y se permite a los animales oprimir una palanca para estimular sus cerebros, las ratas prefirieron la autestimulación de sus cerebros a obtener alimento o agua, realizar actos sexuales o cualquier otra actividad gratificadora natural.

Una de las cuestiones más interesantes de la neurociencia, fundamental para nuestra comprensión del aprendizaje y la memoria, es cómo interaccionan los sistemas reguladores que se ocupan de la recompensa, la atención y la motivación con los sistemas sensitivos y motores. Abordaremos esta cuestión en los Capítulos 44 y 45.

El sistema nervioso periférico está diferenciado desde el punto de vista anatómico, pero no funcional, del sistema nervioso central

En este capítulo hemos hecho un esbozo de la anatomía del sistema nervioso central —el encéfalo y la médula espinal— y sus sistemas funcionales, porque el centro de atención de este libro es cómo el cerebro gobierna la conducta. Sin embargo, como veremos a lo largo de toda la

obra, el cerebro procesa un torrente continuo de información sobre el medio, tanto el medio externo como el interno del cuerpo. Esta información la suministra el sistema nervioso periférico que, aunque separado anatómicamente del sistema nervioso central, está funcionalmente entrelazado con él.

El sistema nervioso periférico consta de las divisiones somática y autónoma. La *división somática* comprende las neuronas sensitivas que inervan la piel, los músculos y las articulaciones. Los cuerpos celulares de estas neuronas sensitivas radican en los ganglios de las raíces dorsales y en los ganglios craneales. Los receptores asociados a las células de los ganglios de las raíces dorsales y craneales suministran al sistema nervioso central información sensitiva sobre la posición de los músculos y las extremidades, y sobre el contacto y presión ejercidos en la superficie corporal. En la parte V (Percepción) veremos el notable grado de especialización de los receptores sensitivos en la transducción de diversas energías físicas (estímulos) a un código universal por todo el sistema nervioso. En la parte VI (Movimiento) veremos que los receptores sensitivos de los músculos y las articulaciones son cruciales para configurar la acción coherente que nos permite movernos por el mundo y explorar sus recursos.

La *división autónoma* del sistema nervioso periférico es la mediadora de la sensibilidad visceral, así como del control motor de las vísceras, músculos lisos y glándulas endocrinas. Consta de los sistemas simpático, parasimpático y entérico. El sistema simpático participa en la respuesta del organismo al estrés, mientras que la acción del parasimpático conserva los recursos corporales y restablece la homeostasis. El sistema nervioso entérico controla la función del músculo liso del tubo digestivo. La organización funcional del sistema nervioso autónomo se describe en el Capítulo 49 y su papel en la emoción y la motivación en los Capítulos 50 y 51.

Resumen

El sistema nervioso obtiene información sensitiva del ambiente, evalúa la importancia de la información y genera las respuestas conductuales apropiadas. La consecución de estas tareas requiere un plan anatómico de complejidad considerable. El sistema nervioso humano consta de cientos de miles de millones de neuronas, cada una de las cuales recibe y emite decenas de miles de conexiones. Algunas de esas conexiones están localizadas a casi un metro de los cuerpos celulares de origen.

A pesar de esta complejidad, la estructura del sistema nervioso es similar en los distintos individuos de una especie. El conocimiento de la estructura neuronal y las vías del flujo de información en el cerebro no sólo es importante para entender la función normal del cerebro sino también para identificar qué regiones específicas están alteradas en las enfermedades neurológicas.

El sistema nervioso tiene dos componentes diferenciados anatómicamente: el sistema nervioso central, compuesto del encéfalo y la médula espinal, y el sistema nervioso periférico, compuesto de grupos especializados de neuronas (ganglios) y nervios periféricos. El sistema nervioso periférico transmite información al sistema nervioso central y ejecuta las órdenes motoras generadas en el encéfalo y la médula espinal. La acción más simple implica la acción integrada de numerosas vías sensitivas, motoras y de la motivación en el sistema nervioso central. Cada vía contiene una serie de núcleos de relevo y cada núcleo posee varias subdivisiones funcionales. La mayoría de las neuronas están dispuestas con precisión en vías funcionales que tienen la misma disposición anatómica en todos los individuos. Muchas vías cruzan de un lado del sistema nervioso al otro. Estos principios básicos gobiernan la organización del sistema nervioso desde la médula espinal, pasando por el tronco encefálico, hasta los niveles superiores de la corteza cerebral.

Aunque podría parecer que la neuroanatomía sólo proporciona una visión estática del sistema nervioso, puede suministrar una información profunda sobre cómo funciona, de la misma manera que la estructura detallada de las proteínas desvela importantes principios sobre su función. Muchas de las ideas que prevalecen sobre los mecanismos dinámicos del sistema nervioso fueron predichas hace un siglo por Ramón y Cajal basándose en las imágenes de neuronas teñidas en preparaciones histológicas. De hecho, muchas de las propiedades establecidas de la conectividad neuronal se descubrieron inicialmente empleando los métodos de la anatomía clásica. La tinción de Golgi mostró por primera vez la existencia de dos clases importantes de neuronas en el encéfalo: las neuronas de proyección, cuyos axones conectan las principales regiones del sistema nervioso, y las interneuronas locales, que integran información en el interior de núcleos específicos en el cerebro. Las posteriores técnicas de tinción demostraron la considerable convergencia y divergencia de las proyecciones entre las regiones cerebrales.

La introducción de los métodos de la microscopia electrónica en la neuroanatomía en la década de los años 50 reveló la estructura de las sinapsis y demostró que las diferentes clases de neuronas forman sinapsis con características bastante diferentes. Algunas terminales sinápticas están localizadas sobre las dendritas, otras sobre terminales axónicas, y aún otras sobre el soma de la célula postsináptica. La localización de las sinapsis sobre la superficie neuronal afecta decisivamente a la función de la célula.

En la actualidad, nuestra comprensión de las funciones cerebrales superiores depende de aumentar la precisión de los mapas de circuitos neuronales empleando nuevas técnicas anatómicas y de imagen. Las técnicas modernas de marcado neuronal han revelado la organización topográfica de las proyecciones de una región encefálica a otra.

Como veremos en futuros capítulos, las modernas técnicas de imagen han revolucionado el estudio de las funciones cognitivas del cerebro y dotado a la neurología y la psiquiatría de una base empírica más sólida. La tomografía de emisión de positrones (PET; *positron emission tomography*) y las imágenes por resonancia magnética (RM) han conseguido visualizar el cerebro humano durante experimentos conductuales. Estas técnicas, además de su importancia en el diagnóstico de la patología del sistema nervioso central, nos han dado una idea mucho más clara de las regiones cerebrales que participan en muchas funciones cognitivas complejas.

David G. Amaral

Lecturas seleccionadas

Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

England MA, Wakely J. 1991. *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosby Year Book.

Martin JH. 1996. *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Nauta WJH, Feirtag D. 1986. *Fundamental Neuroanatomy*. New York: Freeman.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev. ed. Berlin: Springer-Verlag.

Paxinos G. 1990. *The Human Nervous System*. San Diego: Academic Press.

Referencias

Broca P. 1878. Anatomie compáree des circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et le scissure limbique dans le serie des mammiteres. Rev Anthropol 12:646-657.

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.

Dahlström A, Carlsson A. 1986. Making visible the invisible. In: MJ Parnam, J Bruinnvels (eds). *Discoveries in Pharmacology*. Vol. 3, *Pharmacological Methods, Receptors and Chemotherapy*, pp. 97-125. Amsterdam: Elsevier.

Falck B, Hillarp NÅ, Thieme G, Torp A. 1962. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. J Histochem Cytochem 10:348-354.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1-47.

Heimer L. 1994. *The Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide*, 2nd ed. New York: Springer.

Houser CR, Vaughn JE, Hendry SHC, Jones EG, Peters, A. 1986. GABA neurons in the cerebral cortex. In: EG Jones, A Peters (eds). *Cerebral Cortex*. Vol. 2, Chapter 3. *Functional Properties of Cortical Cells*, pp. 63-89. New York/London: Plenum.

Jones EG. 1986. Connectivity of the primate sensory-motor cortex. In: EG Jones, A Peters (eds). *Cerebral Cortex*. Vol. 5, Chapter 4. *Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity*, pp. 113-183. New York/London: Plenum.

Lorente de Nó R. 1949. Cerebral cortex. Architecture, intracortical connections, motor projections. In: JF Fulton (ed). *Physiology of the Nervous System*, 3rd ed., pp. 288-330. New York: Oxford Univ. Press.

Ramón y Cajal S. 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*, 2 vols. N Swanson, LW Swanson (transl). New York: Oxford Univ. Press.

West MJ. 1990. Stereological studies of the hippocampus: a comparison of the hippocampal subdivisions of diverse species including hedgehogs, laboratory rodents, wild mice and men. Progr Brain Res 83:13-36.

18

Organización funcional de la percepción y el movimiento

El procesamiento de la información sensitiva se ilustra en el sistema somatosensitivo

La información somatosensitiva del tronco y las extremidades se transmite a la médula espinal

Las neuronas sensitivas primarias del tronco y las extremidades están agrupadas en los ganglios de las raíces dorsales

Los axones centrales de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal están dispuestos para crear un mapa de la superficie corporal

Cada submodalidad somática se procesa en un subsistema diferenciado desde la periferia hasta el encéfalo

El tálamo es un eslabón esencial entre los receptores sensitivos y la corteza cerebral en todas las modalidades, excepto el olfato

El procesamiento de la información sensitiva culmina en la corteza cerebral

El movimiento voluntario está mediado por conexiones directas entre la corteza y la médula espinal

Resumen

LOS ESTUDIOS SOBRE INTELIGENCIA artificial han demostrado que el cerebro humano reconoce objetos y realiza acciones de formas que ningun ordenador actual puede ni siquiera empezar a abordar. Simplemente ver —mirar el mundo y reconocer una cara o disfrutar de un paisaje— requiere una cantidad apabullante de logros de computación. De hecho todas nuestras percepciones —la visión, el oído, el olfato, el gusto y el tacto— son triunfos analíticos. De forma similar, todas nuestras acciones voluntarias son triunfos de la ingeniería. El cerebro alcanza estos logros de computación porque sus numerosos componentes —sus neuronas— están conectadas de formas muy precisas.

En este capítulo esbozaremos los principios esenciales para comprender la percepción y la acción. Nos centraremos en el tacto porque el sistema somatosensitivo es especialmente bien conocido y porque el tacto demuestra con claridad la interacción de los sistemas sensitivos y motores, cómo la información de la superficie corporal asciende a través de los relevos sensitivos del sistema nervioso central hasta la corteza cerebral, y se transforma en órdenes motoras que descienden hasta la médula espinal para generar movimientos.

En la actualidad se conoce bastante bien la forma en que la energía física de un estímulo táctil se transforma por mecanorreceptores de la piel en actividad eléctrica, y cómo esta actividad en los diferentes relevos del cerebro guarda correlación con aspectos específicos de la experiencia del tacto. Dado que las vías centrales son bien conocidas, ahora podemos ver cómo esta información eléctrica se procesa en diferentes puntos de relevo.

A primera vista, tratar de comprender la organización funcional del cerebro puede parecer una tarea colosal. Pero como veremos en el último capítulo, la organización del cerebro se simplifica por tres consideraciones anatómicas. Primero, existen relativamente pocos tipos de neuronas. Cada uno de los muchos miles de neuronas motoras espinales o millones de células piramidales de la neocorteza tiene una estructura similar y cumple una función análoga. Segundo, las neuronas en el encéfalo y la médula espinal forman cúmulos de grupos celulares diferenciados llamados núcleos, conectados para formar sistemas funcionales. Tercero, regiones locales de la corteza cerebral están especializadas en funciones sensitivas, motoras o de asociación. Empezamos por examinar estos tres principios anatómicos en el contexto de la percepción del tacto.

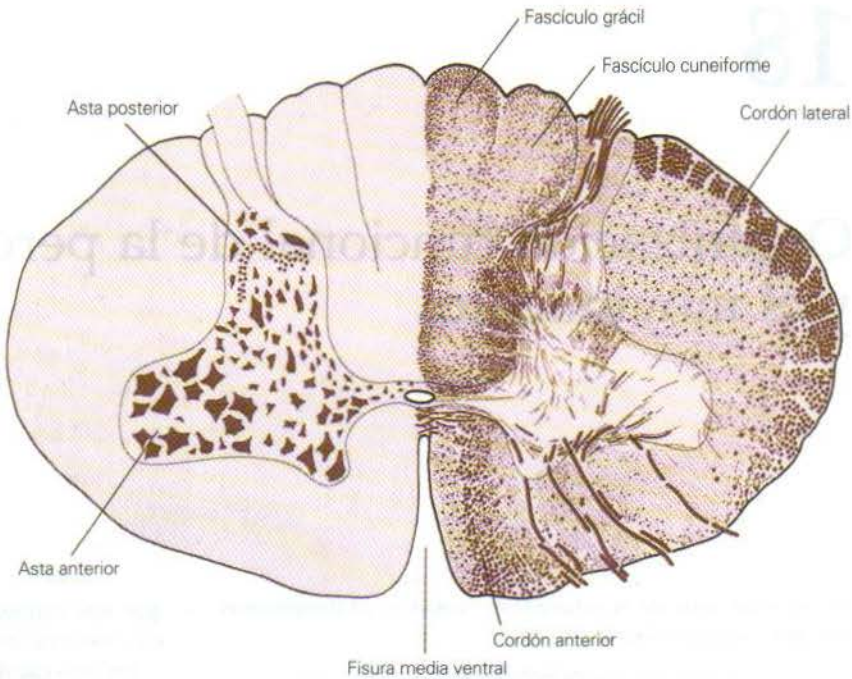


Figura 18-1. Las principales características anatómicas de la médula espinal. La parte **izquierda** presenta una tinción celular de la sustancia gris y la parte **derecha** una tinción para fibras. El asta anterior contiene grandes neuronas motoras, mientras que el asta posterior contiene neuronas pequeñas. Las fibras del fascículo grácil portan información somatosensitiva de las extremidades inferiores. Las fibras del fascículo cuneiforme transportan información de la parte superior del cuerpo. Los haces de fibras de los cordones lateral y anterior llevan tanto haces ascendentes como descendentes.

El procesamiento de la información sensitiva se ilustra en el sistema somatosensitivo

Las conductas complejas como la percepción táctil generalmente requieren la acción integrada de varios núcleos y regiones corticales. Un principio general del procesamiento de la información en el cerebro es que se realiza de forma jerárquica. La información de los estímulos se transmite a través de una sucesión de regiones subcorticales y después corticales. Para aumentar la capacidad de computación del cerebro, el procesamiento de la información, incluso en una única modalidad sensitiva, se efectúa de forma simultánea en varias vías anatómicamente diferenciadas. En el sistema somatosensitivo, un contacto ligero y un estímulo doloroso en la misma zona de la piel están mediados en el encéfalo por diferentes vías.

La información somatosensitiva del tronco y las extremidades se transmite a la médula espinal

La información sensitiva del tronco y las extremidades penetra en la médula espinal, que está compuesta de una región central de sustancia gris rodeada de sustancia blanca. La sustancia gris tiene forma de H, y cada lado está subdividido en un asta posterior (o dorsal) y un asta anterior (o ventral) (Fig. 18-1). En cortes transversales de la médula espinal, la sustancia gris del asta posterior contiene los núcleos sensitivos, o grupos de neuronas sensitivas, cuyos axones reciben información de los estímulos procedente de la superficie corporal. El asta anterior contiene los núcleos motores, o grupos de neuronas motoras, cuyos axones salen de la médula espinal e inervan los músculos esqueléticos. Las células motoras no forman de hecho grupos diferenciados, como los núcleos sensitivos, pero están dispuestas en columnas que discurren a lo largo de la longitud de la médula espinal. Varios tipos de interneuronas de la sustancia gris regulan la información que fluye desde las neuronas sensitivas hacia el encéfalo y las órdenes procedentes de centros superiores del encéfalo a las neuronas motoras, así como la información intercambiada entre grupos de neuronas motoras.

La sustancia blanca que rodea la sustancia gris se divide en cordones posteriores, laterales y anteriores (Fig. 18-1). Cada uno de estos cordones contiene diversos haces de axones ascendentes o descendentes. Los cordones posteriores, situados entre las dos astas posteriores de la sustancia gris, solamente contienen axones ascendentes que transmiten información somática sensitiva al tronco encefálico. Los cordones laterales incluyen tanto axones ascendentes como axones descendentes procedentes del tronco encefálico y de la neocorteza que inervan interneuronas y neuronas motoras de la médula espinal. Los cordones anteriores también contienen axones ascendentes y descendentes. Los axones sensitivos somáticos ascendentes de los cordones lateral y anterior constituyen vías paralelas que transmiten información sobre la sensibilidad dolorosa y térmica a niveles más altos del sistema nervioso central. Los axones motores descendentes controlan los músculos axiales y la postura.

La médula espinal se divide en cuatro regiones importantes: cervical, dorsal (o torácica), lumbar y sacra (Fig. 18-2). Estas regiones están relacionadas con los somitas embrionarios a partir de los cuales se desarrollan los

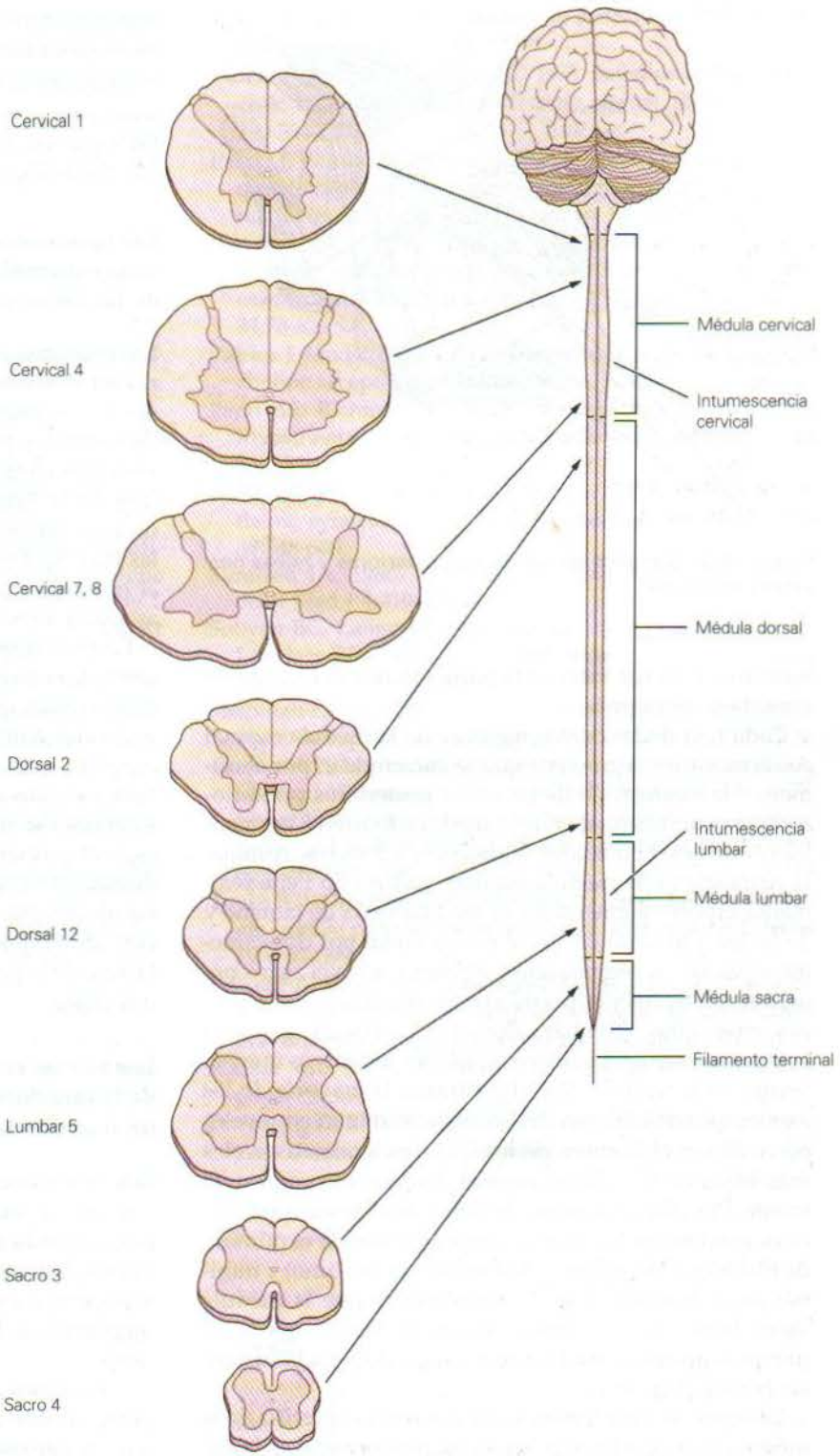


Figura 18-2. Los aspectos interno y externo de la médula espinal varían según los niveles. La proporción de sustancia gris respecto a la sustancia blanca es mayor a nivel sacro que cervical. A nivel sacro sólo se han unido a la médula espinal muy pocas fibras sensitivas aferentes, mientras que la mayoría de las fibras motoras han terminado a niveles más altos de la médula. La sección transversal de la médula espinal muestra unas expansiones lumbar y cervical, las zonas en las que el gran número de fibras que inervan las extremidades entran en la médula o salen de ella.

músculos, huesos y otros componentes del cuerpo (Capítulo 52 y 53). Los axones que abandonan la médula espinal para inervar estructuras del cuerpo que se desarrollan al mismo nivel segmentario se reúnen en el agujero intervertebral con los axones que penetran en la médula espinal para formar nervios raquídeos. Los nervios raquídeos cervicales participan en la percepción sensitiva y la función motora de la parte posterior de la cabeza, el cuello y los brazos. Los nervios dorsales inervan la parte superior del tronco, mientras que los nervios raquídeos

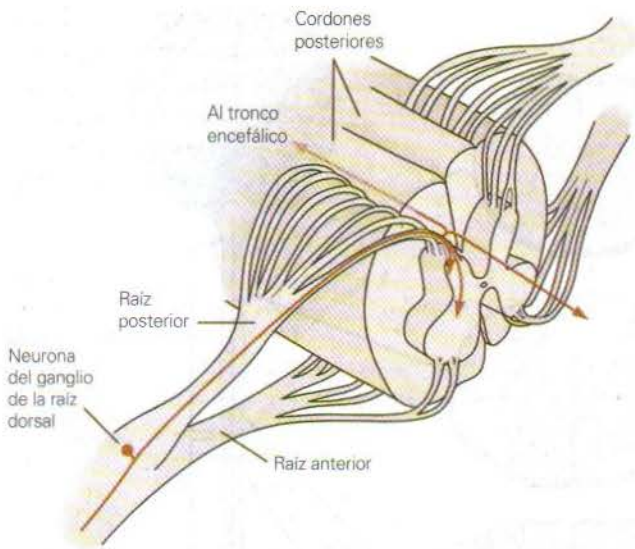


Figura 18-3. Ganglios de las raíces posteriores y raíces nerviosas espinales.

lumbares y sacros inervan la parte inferior del tronco, la espalda y las piernas.

Cada una de las cuatro regiones de la médula espinal contiene varios segmentos que se caracterizan por el número y la localización de las raíces posteriores y anteriores que penetran o salen de la médula. Existen 8 segmentos cervicales, 12 dorsales, 5 lumbares y 5 sacros. Aunque la sustancia de la médula espinal madura no tiene realmente aspecto segmentado, la médula varía de tamaño y de forma a lo largo de su eje rostrocaudal por dos características de su organización. Primero, a nivel sacro penetran relativamente pocos axones sensitivos. En regiones más altas (lumbar, dorsal y cervical) aumenta progresivamente el número de axones sensitivos que penetran en la médula. Por el contrario, la mayoría de los axones que descienden del encéfalo terminan en niveles cervicales, y el número de los que descienden a niveles más bajos de la médula espinal disminuye progresivamente. Por ello, el número de fibras de la sustancia blanca es máximo en los niveles cervicales (donde el número de fibras que ascienden y descienden es máximo) y mínimo en la médula sacra. El resultado es que la médula sacra tiene mucha menos sustancia blanca que gris, mientras que en la médula cervical predomina la sustancia blanca (Fig. 18-2).

La segunda característica que diferencia la forma de la médula espinal a lo largo de su eje rostrocaudal es la variación del tamaño de las astas anteriores y posteriores. El asta anterior es mayor allí donde abandonan la médula los nervios motores que inervan los brazos y las piernas, por el número de neuronas motoras necesario para inervar el gran número de músculos y para regular la mayor complejidad de los movimientos de las extremidades comparados con los del tronco. De forma similar, el asta posterior es mayor donde los nervios sensitivos de las extremidades penetran en la médula, porque las extremidades tienen una densidad superior de receptores sensitivos y por tanto envían más fibras a la médula. Estas regiones de la médula se conocen como *intumescencias* lumbosacra y cervical.

Las neuronas sensitivas primarias del tronco y las extremidades están agrupadas en los ganglios de las raíces dorsales

Las neuronas sensitivas que transmiten a la médula espinal información de la piel, los músculos y las articulaciones de los miembros y el tronco se agrupan en ganglios de las raíces posteriores situados dentro de la columna vertebral en la vecindad inmediata de la médula espinal (Fig. 18-3). Estas neuronas son pseudounipolares; tienen un axón bifurcado con ramas central y periférica (véanse las Figs. 52-4 y 4-8). La rama periférica termina en la piel, el músculo u otro tejido como una terminación libre o asociada a receptores especializados.

La prolongación central penetra en la médula espinal cerca de la punta del asta posterior. A su entrada el axón forma ramas que terminan en la sustancia gris medular o ascienden a núcleos situados en la unión entre la médula espinal y el bulbo raquídeo (Fig. 18-3). Estas ramas locales y ascendentes proporcionan dos vías funcionales a la información somatosensitiva que penetra en la médula espinal procedente de las células ganglionares de la raíz dorsal. Las ramas locales pueden activar circuitos reflejos locales mientras que las ascendentes llevan información al encéfalo, donde esta información se convierte en la base de la percepción del tacto, la sensibilidad postural o el dolor.

Los axones centrales de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal están dispuestos para crear un mapa de la superficie corporal

Los axones centrales de las células ganglionares de la raíz dorsal forman un mapa neural de la superficie corporal cuando terminan en la médula espinal. Esta distribución ordenada de entradas de diferentes porciones de la superficie corporal recibe el nombre de *somatotopia* y se mantiene a lo largo de toda la vía somatosensitiva ascendente.

Los axones que penetran en la región sacra ascienden por el cordón posterior cerca de la línea media, mientras que los que entran procedentes de niveles sucesivamente más altos ascienden en posiciones cada vez más laterales de los cordones posteriores. Así, en la médula cervical, donde ya han penetrado en la médula los axones procedentes de todas las partes del cuerpo, las fibras sensitivas de la parte inferior del cuerpo discurren por la parte medial del cordón posterior; las fibras del tronco, el brazo y el hombro, y finalmente del cuello ocupan progresiva-

mente zonas más laterales. En los niveles cervicales de la médula los axones que constituyen los cordones posteriores se dividen en dos haces, un fascículo grácil y un fascículo cuneiforme (Fig. 18-4).

Cada submodalidad somática se procesa en un subsistema diferenciado desde la periferia hasta el encéfalo

Las submodalidades de la sensación somática —tacto, dolor y sensibilidad postural— son procesadas en el encéfalo a través de diferentes vías que terminan en diferentes regiones cerebrales. Para explicar la especificidad de estas vías paralelas, vamos a seguir la ruta de la información de la submodalidad del tacto.

Las fibras aferentes primarias que transmiten información sobre el tacto penetran el cordón posterior homolateral y, sin cruzarse al cordón opuesto, ascienden hacia el bulbo raquídeo. Las fibras de la *parte inferior* del cuerpo discurren por el fascículo grácil y terminan en el núcleo grácil, mientras que las fibras de la *parte superior* del cuerpo se dirigen al núcleo cuneiforme siguiendo el fascículo cuneiforme. Las neuronas de los núcleos grácil y cuneiforme originan axones que cruzan al otro lado del encéfalo y ascienden hacia el tálamo en un largo haz de fibras llamado lemnisco interno (Fig. 18-4). Como ocurre con los cordones posteriores de la médula, las fibras del lemnisco interno tienen una distribución somatotópica. Como las fibras sensitivas cruzan la línea media al lado opuesto del encéfalo, la parte derecha del encéfalo recibe información sensitiva de la parte izquierda del cuerpo, y viceversa. Las fibras del lemnisco interno terminan en una subdivisión específica del tálamo llamada núcleo ventral posterior. Las fibras mantienen su distribución somatotópica en el tálamo; las fibras de la parte inferior del cuerpo terminan lateralmente, y las de la parte superior del cuerpo y la cara lo hacen en la parte medial.

El tálamo es un eslabón esencial entre los receptores sensitivos y la corteza cerebral en todas las modalidades, excepto el olfato

El tálamo es una estructura de forma ovalada que constituye la porción dorsal del diencéfalo. Transmite *aferencias* sensitivas a las zonas sensitivas primarias de la corteza cerebral, pero es más que una simple estación repetidora. Actúa como guardián de la información hacia la corteza cerebral, impidiendo o facilitando el paso de información específica dependiendo del estado de conducta del animal.

El tálamo es un buen ejemplo de región encefálica constituida por varios núcleos bien definidos. Se han identificado hasta 50 núcleos talámicos. Algunos núcleos reciben información específica de una modalidad sensitiva y la proyectan a un área concreta de la neocorteza. Así, los axones de las células situadas en el núcleo ventral posterolateral (donde termina el lemnisco interno) se proyectan hacia la corteza somatosensitiva primaria en la circunvolución poscentral (Fig. 18-4). Otros participan en funciones motoras, transmitiendo información del cerebelo y los ganglios basales a las regiones motoras del lóbulo frontal.

Los axones de las células talámicas que se proyectan hacia la neocorteza pasan por la cápsula interna, un gran haz de fibras que comprende la mayoría de los axones que se dirigen hacia el hemisferio cerebral o parten de él. A través de sus conexiones con el lóbulo frontal el tálamo puede desempeñar también un papel en funciones cognitivas, como la memoria. Algunos núcleos que pueden actuar en la atención se proyectan difusamente hacia extensas regiones claramente diferenciadas de la corteza. El núcleo reticular, que forma la cubierta externa del tálamo, no se proyecta hacia la neocorteza. Recibe *aferencias* de otras fibras cuando éstas abandonan el tálamo hacia el neocórtex y a su vez se proyecta hacia los otros núcleos talámicos, lo que proporciona una retroacción a los núcleos de salida del tálamo.

Es frecuente clasificar los núcleos del tálamo en cuatro grupos —anterior, medial, ventrolateral y posterior— con respecto a la lámina medular interna, un haz de fibras como una lámina que discurre por el eje rostrocaudal del tálamo (Fig. 18-5). Así, el grupo medial de núcleos está situado en posición medial a la lámina medular interna, mientras que los grupos ventrolateral y posterior están por fuera de ella. En el polo rostral del tálamo la lámina medular interna se desdobla y rodea el grupo anterior. El polo caudal del tálamo está ocupado por el grupo nuclear posterior, compuesto fundamentalmente por el pulvinar. También se localizan grupos de neuronas en el seno de las fibras de la lámina medular interna, que se denominan en conjunto núcleos intralaminares.

El *grupo anterior* de los seres humanos solamente está compuesto por un núcleo, que recibe su principal *aferencia* de los núcleos mamilares del hipotálamo y del presubículo del hipocampo. No está claro la función del grupo talámico anterior, pero se cree que participa en la memoria y las emociones. El grupo talámico anterior también está conectado con regiones de la corteza del cíngulo y frontal.

El *grupo medial* consta fundamentalmente del núcleo medial dorsal. Este gran núcleo talámico posee tres subdivisiones, cada una de ellas conectada con una región concreta de la corteza frontal. El núcleo recibe aferencias de partes de los ganglios basales, el núcleo amigdalino y el mesencéfalo, y se le ha involucrado en la memoria.

Los núcleos del *grupo ventral* reciben su nombre según su posición en el tálamo. Los núcleos ventral anterior y ventral lateral son importantes para el control motor y transmiten información de los ganglios basales y el cerebelo a la corteza motora. El núcleo ventral posterolateral transmite información somatosensitiva a la neocorteza.

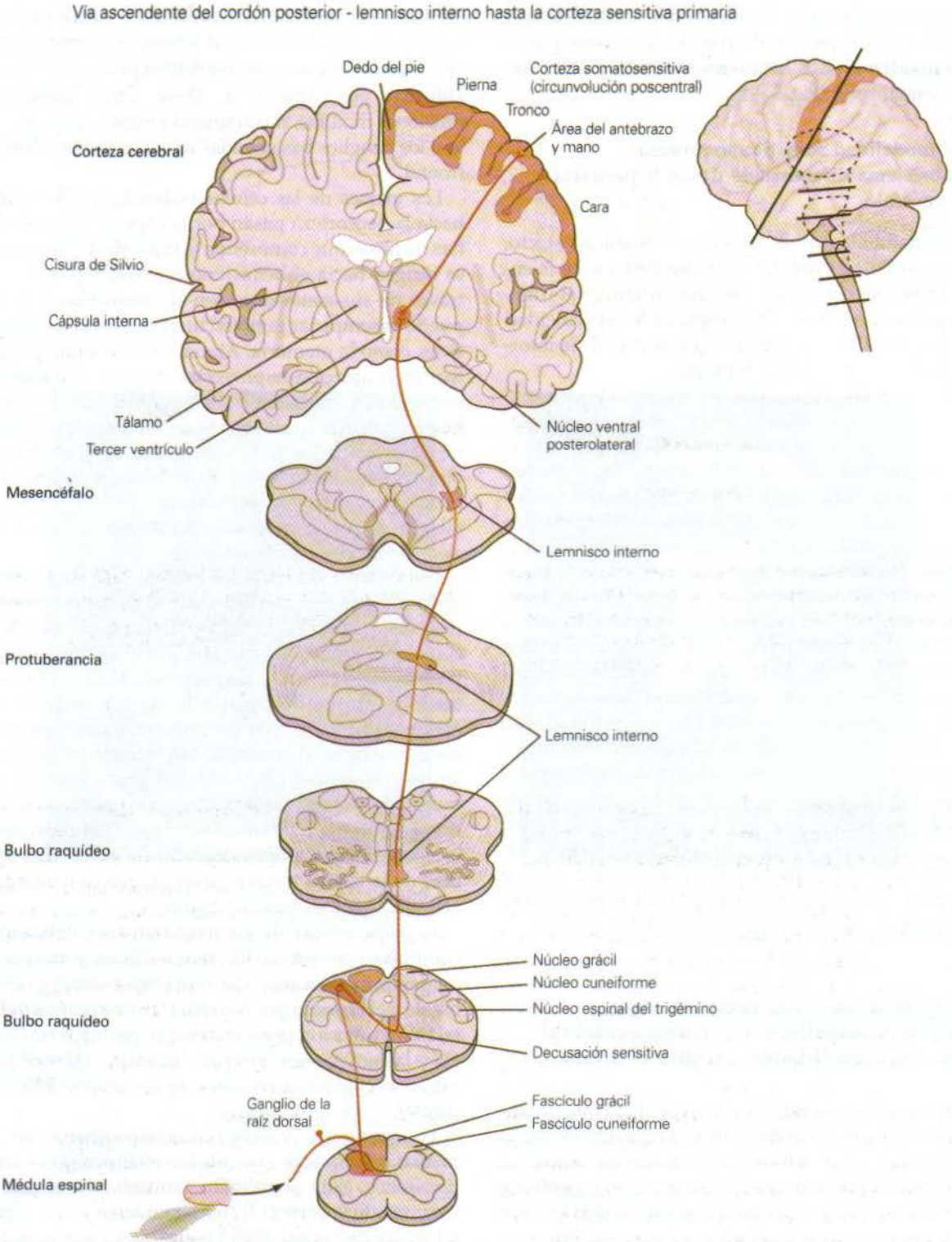


Figura 18-4. El lemnisco interno es una vía aferente importante de la información somatosensitiva. La información somatosensitiva penetra en el sistema nervioso central a través de las células de los ganglios de las raíces dorsales. El flujo de información termina por excitar la corteza somatosensitiva. Las fibras que representan diferentes partes del cuerpo mantienen una relación ordenada entre sí y forman un mapa nervioso de la superficie corporal que se mantiene en todas las fases de procesamiento de la información y en último término en la neocorteza.

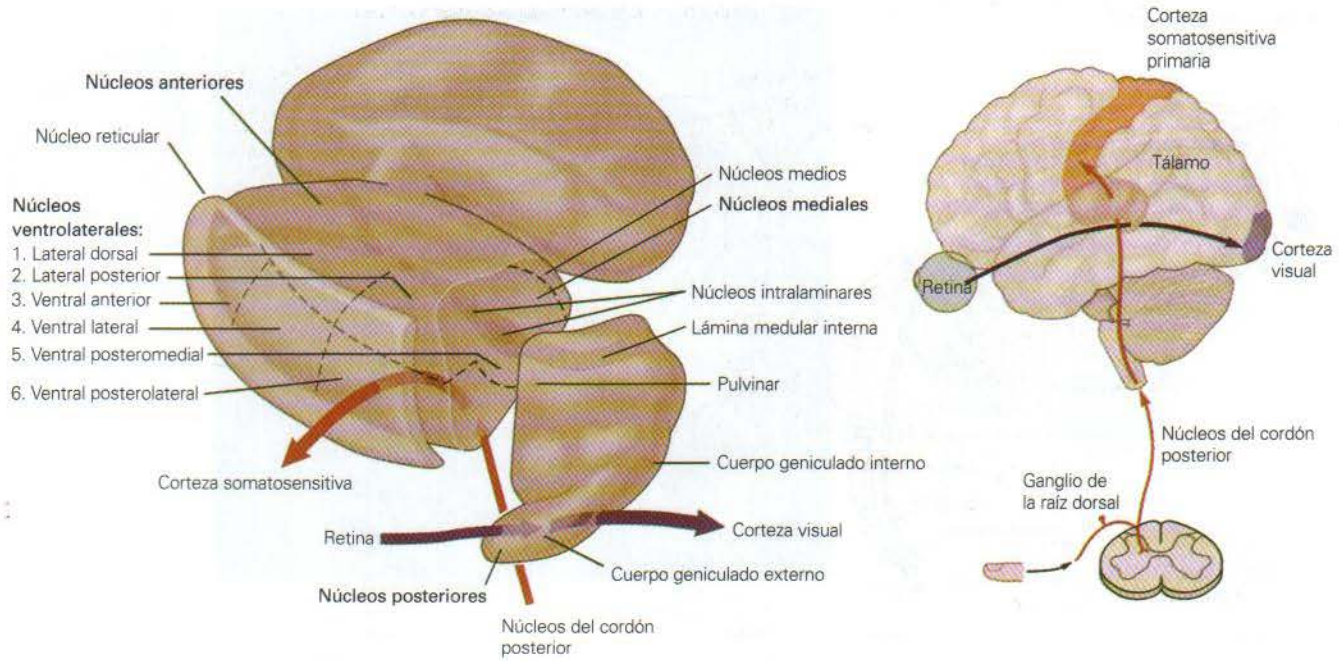


Figura 18-5. Principales subdivisiones del tálamo. El tálamo es el repetidor fundamental del flujo de información sensitiva a la neocorteza. La información somatosensitiva de los ganglios de la raíz posterior alcanza el núcleo ventral posterolateral, que la transmite a la corteza somatosensitiva primaria. La información visual de la retina alcanza el cuerpo geniculado externo, que la transmite a la corteza visual primaria del lóbulo occipital. Cada uno de los sistemas sensitivos, a excepción del olfato, se caracteriza por una etapa similar de procesamiento en una región diferenciada del tálamo.

El *grupo posterior* comprende el cuerpo geniculado medial y lateral, el núcleo lateral posterior, y el pulvinar. Los cuerpos geniculados medial y lateral están próximos a la parte posterior del tálamo. El cuerpo geniculado medial es un componente del sistema auditivo y transmite información auditiva organizada tonotópicamente hacia la circunvolución temporal superior del lóbulo temporal. El cuerpo geniculado lateral recibe información de la retina y la transmite a la corteza visual primaria del lóbulo occipital. El pulvinar tiene su máximo desarrollo en el cerebro de los primates, en particular en el cerebro humano, y su desarrollo parece ser paralelo al crecimiento de las áreas de asociación de la corteza parieto-occipito-temporal (Capítulo 19). Se ha dividido al menos en tres subdivisiones y está extensamente interconectado con amplias regiones de los lóbulos parietal, temporal y occipital, así como con el tubérculo cuadrigémino superior y otros núcleos del tronco encefálico relacionados con la visión.

El tálamo no sólo se proyecta hacia las áreas visuales de la neocorteza sino que recibe una proyección de retorno procedente de la neocorteza. ¡La proyección de retorno desde la corteza occipital supone un número más alto de sinapsis en el cuerpo geniculado lateral que la entrada procedente de la retina! Muchos núcleos del tálamo reciben también una notable proyección de retorno desde la corteza cerebral.

Los núcleos talámicos descritos hasta aquí se denominan los *núcleos de relevo (o específicos)* porque tienen una relación específica y selectiva con una parte concreta de la neocorteza. Otros núcleos del tálamo, llamados *núcleos de proyección difusa (o inespecíficos)*, se proyectan a varias regiones corticales y subcorticales. Estos núcleos están localizados bien en la línea media del tálamo (los núcleos medios) o bien en la lámina medular interna (núcleos intralaminares). Los núcleos más grandes de la línea media son los núcleos paraventriculares, paratenial y reuniens; el mayor de los grupos celulares intralaminares es el núcleo centromediano. Los núcleos intralaminares se proyectan hacia estructuras límbicas, como el núcleo amigdalino y el hipocampo, pero también envían proyecciones a componentes de los ganglios basales. Estos núcleos reciben *aferencias* de diversas fuentes en la médula espinal, el tronco encefálico, y el cerebelo, y se piensa que gobiernan la activación de la corteza y quizá participan en la integración de submodalidades sensitivas de las que tendremos noticias en los Capítulos 20 y 28.

Finalmente, el revestimiento externo del tálamo está constituido por una estructura peculiar en forma de lámina, el *núcleo reticular*. La mayor parte de sus neuronas

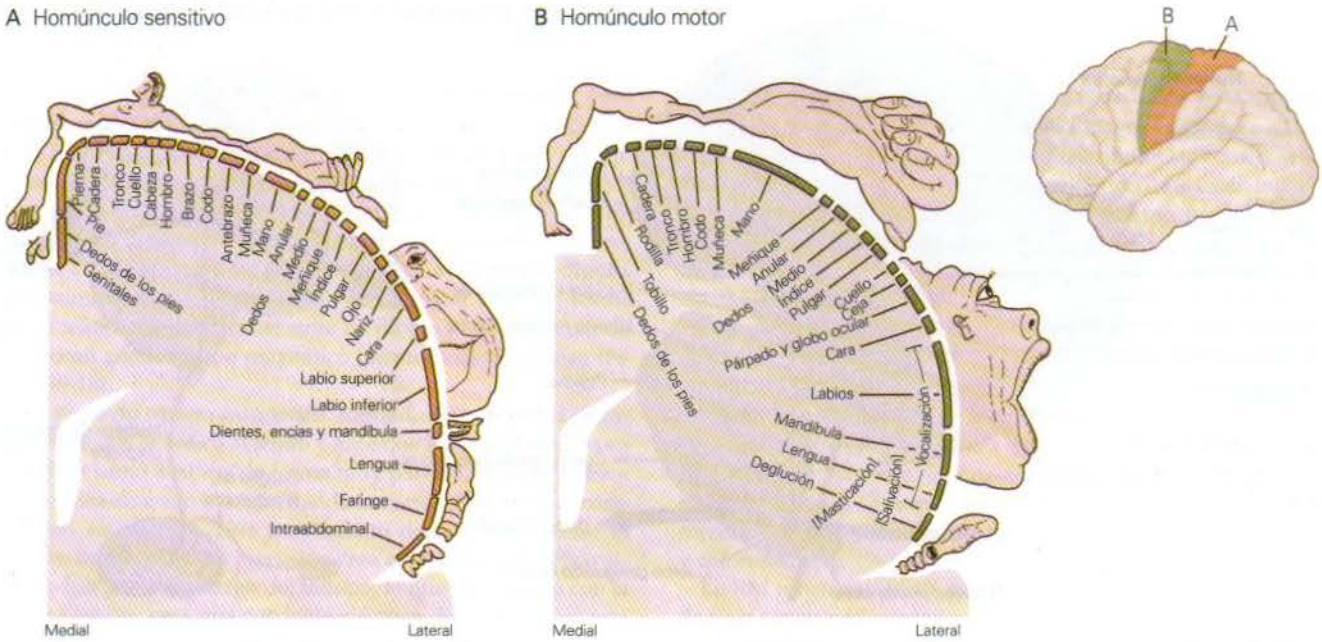


Figura 18-6. El homúnculo es una forma de ilustrar la localización y la cantidad de corteza destinada a una determinada función. Toda la superficie corporal está representada en una disposición ordenada de *aferencias* somatosensitivas a la corteza. La zona de corteza dedicada a procesar la información de una determinada parte del cuerpo no es proporcional a la masa de esa parte sino que refleja su grado de inervación. Por ello, las entradas sensitivas de los labios y las manos ocupan más superficie de corteza que, por ejemplo, el codo. La salida de la corteza motora está organizada de forma similar; la cantidad de superficie de la corteza dedicada a la parte del cuerpo es proporcional al grado de control motor que se ejerce sobre esa parte. Por ello, en los humanos gran parte de la corteza motora está dedicada a mover los músculos de los dedos de las manos y los núcleos relacionados con el habla. (Adaptado de Penfield y Rasmussen, 1950.)

emplean el neurotransmisor inhibidor ácido γ-aminobutírico (GABA), mientras que la mayor parte de las restantes neuronas en los otros núcleos talámicos emplea el transmisor excitador glutamato. Además, las neuronas del núcleo reticular no están interconectadas con la neocorteza. Por el contrario, sus axones terminan en los otros núcleos del tálamo. Estos otros núcleos también proporcionan la *aferencia* al núcleo reticular a través de colaterales de sus axones que abandonan el tálamo a través del núcleo reticular. Por lo tanto, el núcleo reticular regula la actividad en otros núcleos talámicos basándose en su control de la totalidad del flujo de información tálamocortical.

Vemos entonces que el tálamo no es una estación de relevo de simple transferencia de la información al neocórtex. Se trata más bien de una región cerebral compleja donde es posible un grado sustancial de procesamiento de la información. Para proporcionar un ejemplo, la salida de información somatosensitiva del núcleo ventral posterolateral está sometida a cuatro tipos de procesamiento: 1) procesamiento local en el interior del núcleo; 2) regulación por *aferencias* procedentes del tronco encefálico, como los sistemas de monoaminas adrenérgico serotoninérgico; 3) retroacción inhibitoria desde el núcleo reticular; y 4) retroacción excitatoria desde la neocorteza.

El procesamiento de la información sensitiva culmina en la corteza cerebral

¿Cuál es el siguiente relevo del procesamiento de la información somatosensitiva, después del núcleo ventral posterolateral? Los axones de las células del núcleo ventral posterolateral terminan fundamentalmente en la corteza somatosensitiva primaria, en el área 3b de Brodmann. Las neuronas de este lugar son muy sensibles a la estimulación táctil de la superficie cutánea. Como en los otros órganos de procesamiento del sistema somatosensitiva, las neuronas de las diferentes partes de la corteza tienen una organización somatotópica. Cuando Wilder Penfield estimuló la superficie de la corteza sensitiva somática en paciente sometidos a cirugía cerebral, observó que la sensibilidad procedente de las extremidades inferiores estaba mediada por neuronas situadas cerca de la línea media del encéfalo, mientras que las sensibilidades de la parte superior del cuerpo, las manos y dedos, la cara, los labios y la lengua estaban mediadas por neuronas en posición lateral.

Como veremos con mayor detalle en el Capítulo 20, Penfield y Jasper descubrieron que todas las porciones del cuerpo están representadas somatotópicamente en la

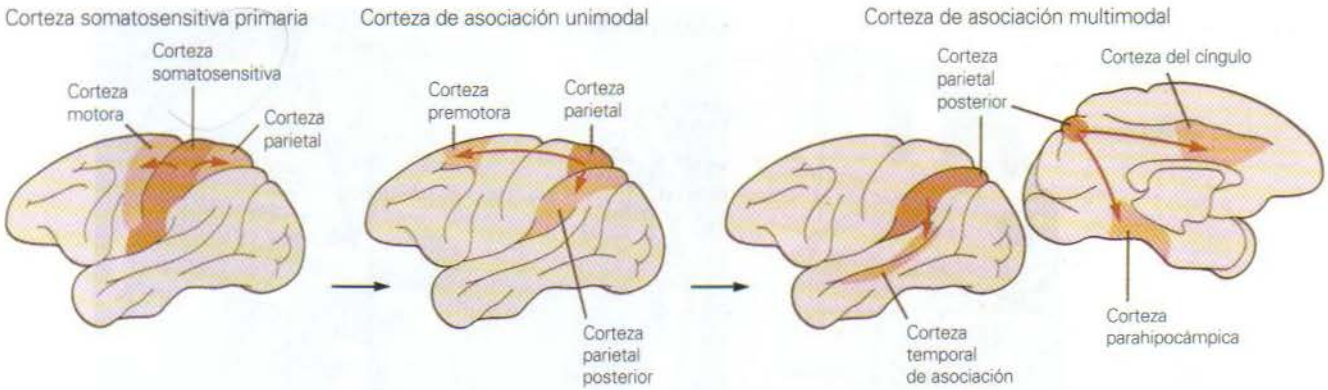


Figura 18-7. El procesamiento de la información sensitiva en la corteza cerebral comienza en las cortezas sensitivas primarias, continúa en las cortezas de asociación unimodales y se completa en las áreas de asociación multimodales. En cada uno de los cerebros que se muestran aquí las áreas de color oscuro indican el origen de una proyección y las áreas de color claro su terminación. Los sistemas sensitivos se proyectan a porciones de la corteza motora. Por ejemplo, en el sistema somatosensitivo, la corteza somatosensitiva primaria se proyecta al área motora, además de al área de asociación somatosensitiva. A su vez el área de asociación somatosensitiva se proyecta a las zonas de asociación somatosensitiva de orden superior y a la corteza premotora. La información de diferentes sistemas sensitivos converge en las áreas de asociación multimodales, que comprenden la corteza parahipocámpica, la temporal de asociación y la del cíngulo.

corteza, pero no en proporción con su masa en el cuerpo. Por el contrario, cada parte del cuerpo está representada en la corteza en proporción con su grado de inervación. Así, la zona de la corteza dedicada a los dedos de las manos es mayor que la de los brazos. De forma similar, la representación cortical de los labios y la lengua ocupa más superficie que la del resto de la cara (Fig. 18-6A). Como la corteza cerebral está organizada funcionalmente en columnas de células que se extienden desde la sustancia blanca hasta la superficie de la corteza, cuanto mayor es el área de corteza dedicada a una función, mayor es el número de columnas de computación que participan en esa función (Capítulo 17). La gran capacidad discriminatoria de la sensitibidad táctil de los dedos de las manos se debe a la extensa área de corteza dedicada al procesamiento de la información somatosensitiva de esta parte del cuerpo.

Otra percepción importante obtenida de los primeros estudios electrofisiológicos fue que la corteza somatosensitiva no contiene uno sino varios conjuntos de *aferencias* de la superficie cutánea y por lo tanto varios mapas somatotópicos de la superficie del cuerpo. La corteza somatosensitiva primaria (corteza parietal anterior) tiene cuatro mapas completos de la piel, uno en cada una de las siguientes áreas: 3a, 3b, 1 y 2. El procesamiento básico de la información táctil tiene lugar en el área 3, mientras que el procesamiento más complejo o de orden superior se realiza en el área 1. En el área 2 se combinan la información táctil y la información referente a la posición de los miembros para gobernar el reconocimiento de objetos al tacto. Las neuronas de la corteza somatosensitiva primaria se proyectan a neuronas de zonas adyacentes, que a su vez se proyectan a zonas corticales vecinas (Fig. 18-7). A niveles más altos de la jerarquía, la información somatosensitiva se emplea en el control motor, en la coordinación oculomanual y en la memoria relacionada con la experiencia táctil y el tacto.

Las áreas corticales que participan en las fases tempranas del procesamiento de la información somatosensitiva se ocupan sólo (o fundamentalmente) de procesamiento de la información somatosensitiva. Estas regiones de la corteza reciben el nombre de áreas de asociación unimodales. Sin embargo, básicamente la información de las áreas de asociación unimodales converge en áreas multimodales de asociación de la corteza que se ocupan de combinar modalidades sensitivas. Como veremos en los dos capítulos siguientes y de nuevo en el Capítulo 62, estas áreas de asociación multimodales, que están profusamente interconectadas con el hipocampo, parecen tener especial importancia en dos tareas: 1) la producción de una percepción unificada, y 2) la representación de lo percibido en la memoria.

Por lo tanto, desde la presión mecánica sobre un receptor cutáneo hasta la percepción de que un dedo ha sido tocado por un amigo que nos da la mano, la información somatosensitiva es procesada en una serie de etapas a medida que asciende por vías en serie y en paralelo desde los ganglios de las raíces dorsales hasta la corteza somatosensitiva, pasando por las áreas de asociación unimodal y finalmente a las áreas de asociación multimodal. Una de las finalidades primarias de la información somatosensitiva es guiar el movimiento dirigido. Como cabe imaginar, el vínculo entre las funciones somatosensitiva y motora de la corteza es estrecho.

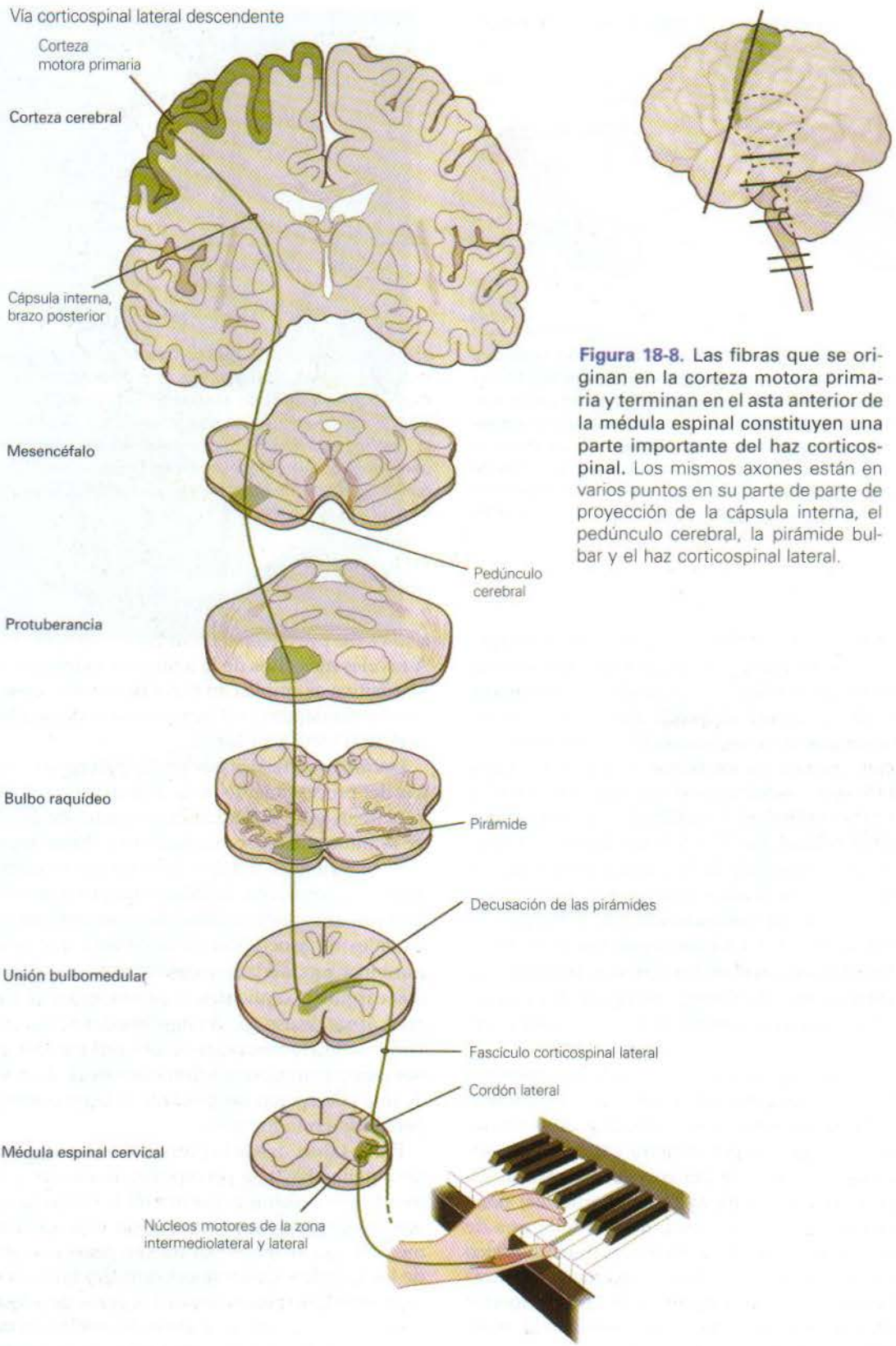


Figura 18-8. Las fibras que se originan en la corteza motora primaria y terminan en el asta anterior de la médula espinal constituyen una parte importante del haz corticospinal. Los mismos axones están en varios puntos en su parte de parte de proyección de la cápsula interna, el pedúnculo cerebral, la pirámide bulbar y el haz corticospinal lateral.

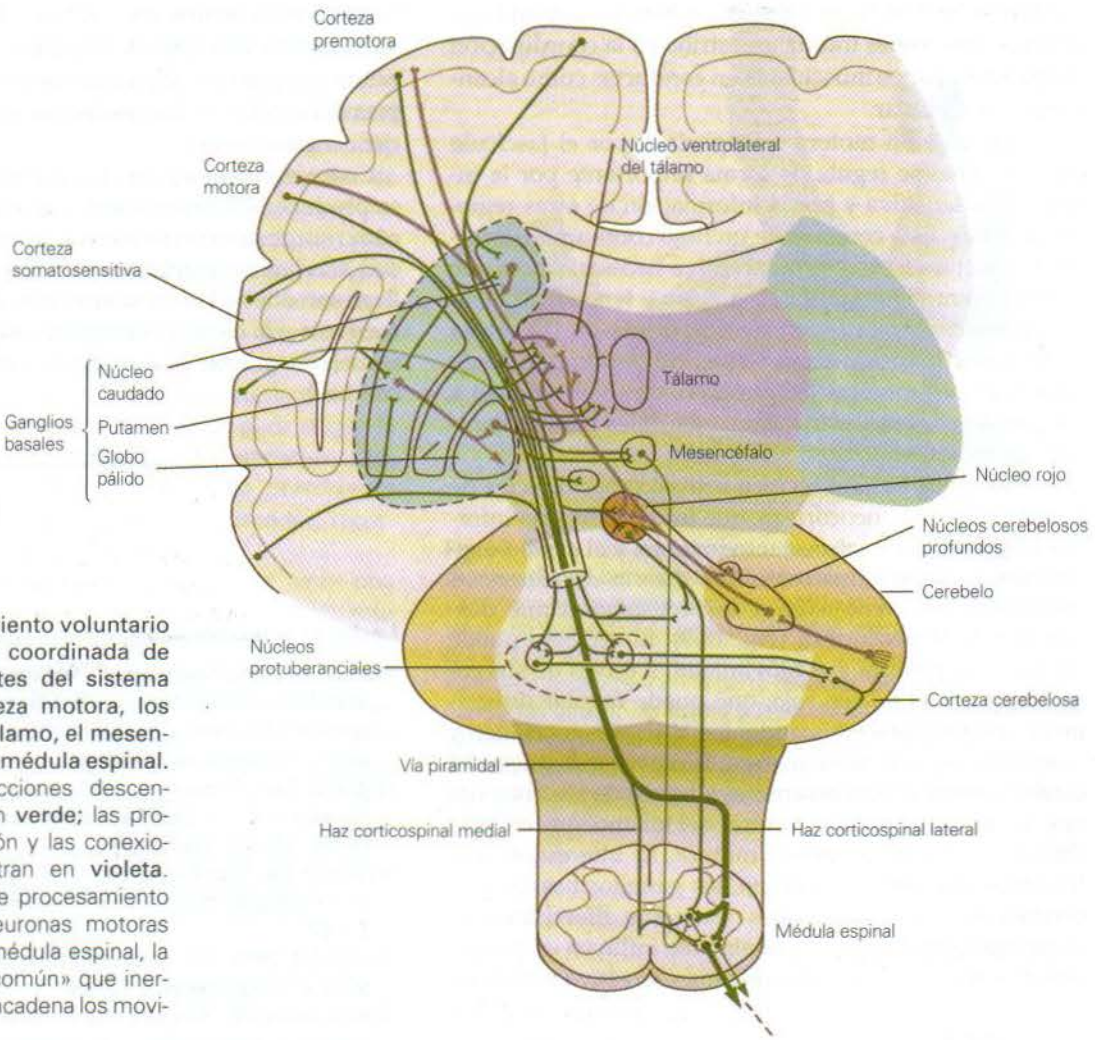


Figura 18-9. El movimiento voluntario requiere la actividad coordinada de todos los componentes del sistema motor, como la corteza motora, los ganglios basales, el tálamo, el mesencéfalo, el cerebelo y la médula espinal. Las principales proyecciones descendentes se muestran en **verde**; las proyecciones de retroacción y las conexiones locales se muestran en **violeta**. Básicamente, todo este procesamiento converge sobre las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal, la denominada «vía final común» que inerva los músculos y desencadena los movimientos.

El movimiento voluntario está mediado por conexiones directas entre la corteza y la médula espinal

Una función importante del sistema perceptivo es suministrar la información sensitiva necesaria para las acciones mediadas por los sistemas motores del encéfalo y la médula espinal. La corteza motora primaria está organizada somatotópicamente, como la corteza sensitiva somática (véase la Fig. 18-6B). Regiones específicas de la corteza motora influyen en la actividad de grupos musculares específicos. Las neuronas de la capa V de la corteza motora primaria proyectan sus axones directamente a las motoneuronas, o interneuronas, del asta anterior de la médula espinal a través del fascículo corticoespinal.

El fascículo corticoespinal humano está compuesto aproximadamente de un millón de axones, de los cuales en torno al 40 % se originan en la corteza motora. Estos axones descienden a través de la sustancia blanca subcortical, la cápsula interna y el pedúnculo cerebral (Fig. 18-8). A medida que descienden las fibras del fascículo corticospinal forman las pirámides bulbares, unas protuberancias llamativas en la superficie ventral del bulbo raquídeo, y por ello el conjunto de la vía se denomina a veces vía piramidal.

Como el sistema somatosensitivo ascendente, el fascículo corticoespinal descendente se cruza al lado contrario de la médula espinal. La mayoría de las fibras corticospinales cruzan la línea media en un lugar que se conoce como decusación de las pirámides. Sin embargo aproximadamente el 10 % de las fibras no se cruzan hasta que alcanzan el nivel de la médula espinal en que terminan.

El fascículo corticoespinal establece conexiones monosinápticas con las neuronas motoras, y estas conexiones son especialmente importantes para los movimientos individualizados de los dedos. También forma sinapsis

con interneuronas de la médula espinal. La importancia de estas conexiones indirectas estriba en la coordinación de grandes grupos musculares en conductas como alcanzar algo y caminar.

La información motora transportada por el fascículo corticoespinal se regula de forma importante por la información sensitiva y por la información de otras regiones motoras. Ésta comprende un flujo continuo de información táctil, visual y propioceptiva necesaria para que el movimiento voluntario sea preciso y tenga la secuencia adecuada. Además, el flujo de salida de la corteza motora está sometido a una influencia importante desde otras regiones motoras del encéfalo, como el cerebelo y los ganglios basales, estructuras esenciales para la ejecución de movimientos con suavidad.

Los ganglios basales reciben proyecciones directas de buena parte de la neocorteza, que les proporciona información sensitiva y sobre el movimiento, y el cerebelo recibe información somatosensitiva directa de aferencias medulares, así como axones corticoespinales que descienden de la neocorteza (Fig. 18-9). El cerebelo puede influir en la postura y el movimiento a través de sus conexiones con el núcleo rojo, que puede regular directamente proyecciones descendentes al tronco encefálico y la médula espinal. Sin embargo, la mayor influencia del cerebelo sobre el movimiento es a través de sus conexiones con el grupo nuclear ventral del tálamo, que conecta directamente con la corteza motora. Es interesante que las fibras del lemnisco interno, los ganglios basales y el cerebelo terminan en regiones netamente diferentes en el complejo ventral nuclear y finalmente influyen en porciones diferentes de las cortezas somatosensitiva y motora.

Resumen

La información sensitiva y motora es procesada en la corteza en diversas vías diferenciadas que se activan simultáneamente. Cada vía está formada por la conexión en serie de grupos identificables de neuronas, y cada grupo procesa información progresivamente más compleja o específica. Así, las sensibilidades táctil y dolorosa están mediadas por vías diferentes que discurren por la médula espinal y el tronco encefálico hasta la corteza. Todos los sistemas sensitivos y motores siguen el patrón de procesamiento jerárquico y paralelo.

Como veremos en próximos capítulos, en contra del análisis intuitivo de nuestra experiencia personal, las percepciones no son copias precisas del mundo que nos rodea. La sensación es una abstracción, no una réplica, del entorno. El cerebro construye una representación interna de los fenómenos físicos externos después de analizar primero varias características de esos fenómenos. Cuando sostenemos un objeto en la mano, la forma, el movimiento y la textura del objeto se analizan simultáneamente pero por separado de acuerdo con reglas propias del cerebro, y los resultados se integran en la experiencia consciente.

Como veremos en los dos capítulos siguientes, cómo se produce esta integración —el *problema de la ligazón*, y cómo surge la experiencia consciente a partir de la *atención selectiva* del cerebro a la información sensitiva que le llega son dos de las cuestiones más perentorias de la neurociencia y la ciencia cognitiva, y es probable que sólo se resuelvan gracias a esfuerzos combinados de los dos campos.

David G. Amaral

Lecturas seleccionadas

Brodal A. 1981. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Carpenter MB. 1991. *Core Text of Neuroanatomy*, 4th ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

England MA, Wakely J. 1991. *Color Atlas of the Brain and Spinal Cord: An Introduction to Normal Neuroanatomy*. St. Louis: Mosbv Year Book.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1-47.

Martin JH. 1996. *Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev. ed. Berlin: Springer-Verlag.

Peters A, Jones EG (eds). 1984. *Cerebral Cortex*. Vol. 1, *Cellular Components of the Cerebral Cortex*. New York/London: Plenum.

Peters A, Palay S, Webster H deF. 1991. *The Fine Structure of the Nervous System*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Referencias

Brodmann K. 1909. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig: Barth.

Penfield W, Boldrey E. 1937. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. Brain 60:389-443.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Macmillan.

Ramón y Cajal S. 1995. *Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates*. 2 vols. N Swanson, LW Swanson (transl). New York/Oxford: Oxford Univ. Press.

19

Integración de la función sensitiva y motora: áreas de asociación de la corteza cerebral y capacidades cognitivas del cerebro

Tres áreas de asociación multimodal se ocupan de la integración de diversas modalidades sensitivas y de vincularlas a la acción

Tres principios gobiernan la función de las áreas de asociación

- La información sensitiva se procesa tanto secuencialmente como en paralelo
- La información sensitiva de las áreas unimodales de la corteza converge en las áreas multimodales
- La secuencia del procesamiento de la información está invertida en el sistema motor

Las áreas de asociación prefrontales ilustran el funcionamiento de la corteza asociativa

- Las lesiones de las áreas de asociación prefrontales interfieren en la planificación motora en los monos
- La corteza que rodea el surco principal se ocupa de tareas que requieren memoria activa
- Las lesiones de las áreas de asociación prefrontales alteran la planificación de la conducta en seres humanos

La interacción entre áreas de asociación da como resultado la comprensión, la cognición y la conciencia

La consciencia y los flujos de procesamiento sensitivo no están distribuidos de forma simétrica en los dos hemisferios cerebrales

Resumen

Apéndice: las técnicas de imagen funcionales suministran una información excepcional sobre la función cognitiva

- La resonancia magnética funcional es una adaptación de la RM que registra variaciones relacionadas con la función en imágenes sucesivas
- El empleo de trazadores radiactivos proporciona imágenes de los procesos bioquímicos del cerebro vivo.

EN 1950 SE CONFIRMÓ que las diferentes modalidades sensitivas están mediadas por diferentes sistemas sensitivos y que las diferentes acciones reclutan componentes diferenciados del sistema motor. Pero aún no estaba claro si esta especificidad de la acción nerviosa era válida para las funciones cognitivas superiores. De hecho, muchos científicos pensaban que las funciones cognitivas, por su complejidad, requerían el funcionamiento del cerebro en su conjunto. Sólo en los últimos 40 años la idea de que todas las funciones mentales están localizadas en zonas específicas del cerebro ha recibido un fuerte apoyo (véase el Capítulo 1). Pero también ha quedado claro que las funciones mentales complejas requieren la integración de información de varias áreas corticales. Esto suscita a su vez el siguiente interrogante: ¿Cómo se reúne este procesamiento paralelo y distribuido de la función cognitiva? ¿En qué zona de la corteza se produce la integración? ¿Y cómo se realiza ésta?

En la década de 1860-1870 John Hughlings Jackson, el fundador de la neurología británica moderna, dio una respuesta profética a estas cuestiones. Propuso que la corteza está organizada de forma jerárquica y que algunas áreas corticales sirven a las funciones integradoras de orden superior que no son puramente motoras ni sensitivas, sino de asociación. Estas áreas de la corteza de orden superior, que ahora llamamos *áreas de asociación*, sirven para asociar *aferencias* sensitivas a respuestas motoras y realizan los procesos mentales interpuestos entre *aferencias* sensitivas y las *eferencias* motoras. Los procesos mentales que Jackson atribuía a estas áreas comprenden la interpretación de la información sensitiva, la asociación de las percepciones con la experiencia previa, el centrar la atención y la exploración del medio. Jackson apoyó su propuesta con datos clínicos de que ciertas lesiones corticales, aunque de extensión limitada, produ-

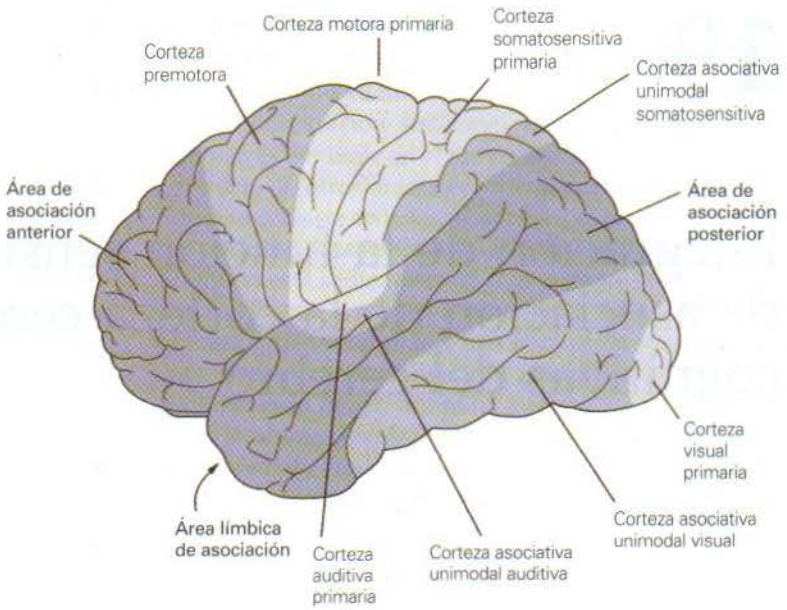


Figura 19-1. Las cortezas de asociación ocupan grandes áreas de las superficies expuestas del cerebro. Las superficies laterales del cerebro muestran las regiones de las cortezas sensitiva y motora primarias, las cortezas sensitivas y motoras de orden superior y las tres cortezas de asociación.

cían alteraciones de la conducta de complejidad sorprendente.

¿Cómo logran su acción integradora estas cortezas asociativas? Como veremos en este capítulo, las áreas de asociación son capaces de gobernar procesos cognitivos complejos porque reciben información de diversas áreas sensitivas de orden superior y transmiten la información a áreas motoras superiores que organizan acciones planificadas después de un procesamiento y una transformación adecuados.

Tres áreas de asociación multimodal se ocupan de la integración de diversas modalidades sensitivas y de vincularlas a la acción

La visión de Jackson de las áreas de asociación se ha confirmado en la actualidad con una base experimental sólida. Sabemos ahora que cada corteza sensitiva primaria se proyecta a áreas de la corteza sensitiva próximas de orden superior, llamadas *áreas de asociación unimodal*, que integran la información aferente de una única modalidad sensorial. Por ejemplo, la corteza de asociación visual integra la información sobre la forma, el color y el movimiento que accede al cerebro por vías independientes. Las áreas de asociación unimodales se proyectan a su vez a las *áreas de asociación sensorial multimodales* que integran la información de más de una modalidad sensorial. Finalmente, las áreas de asociación sensorial multimodales se proyectan a *áreas de asociación motoras multimodales* localizadas rostralmente a la corteza motora primaria en el lóbulo frontal. Las áreas motoras de orden superior transforman la información sensitiva en movimientos planificados y computan los programas para esos movimientos, que después son transmitidos a la corteza premotora y la corteza motora primaria para su puesta en práctica. Por tanto el término *corteza primaria* posee dos significados diferentes: las áreas sensitivas primarias son los lugares *iniciales* de procesamiento cortical de la información sensitiva, mientras que las áreas motoras primarias son los lugares *finales* de procesamiento de las órdenes motoras.

Como las áreas de asociación multimodal integran modalidades sensitivas y vinculan la información sensorial a la planificación de los movimientos, se piensa que son los sustratos de las funciones cerebrales más elevadas: el pensamiento consciente, la percepción y la acción dirigida a objetivos. De acuerdo con esta idea, las lesiones de las áreas de asociación tienen como consecuencia profundos déficit cognitivos.

Las principales áreas sensitivas y motoras primarias y de asociación de orden superior, así como las áreas multimodales de asociación de la corteza cerebral, figuran en el Cuadro 19-1. Resultan especialmente importantes tres áreas de asociación multimodales (Fig. 19-1):

1. El *área de asociación posterior*, situada en el límite de los lóbulos parietal, temporal y occipital, vincula información de diversas modalidades sensitivas para la percepción y el lenguaje.
2. El *área de asociación límbica*, a lo largo del borde interno del hemisferio cerebral, que se ocupa de las emociones y del almacenamiento de la memoria.
3. El *área de asociación anterior* (corteza prefrontal), rostral a la circunvolución precentral, que se ocupa de la planificación de los movimientos.

Cuadro 19-1. Principales áreas funcionales de la corteza cerebral

Denominación funcional	Lóbulo	Localización específica
Corteza sensitiva primaria		
Somatosensitiva	Parietal	Circunvolución poscentral
Visual	Occipital	Bordes de la cisura calcarina
Auditiva	Temporal	Circunvolución de Heschl
Áreas sensitivas de asociación unimodales		
Somatosensitiva	Parietal	Parietal posterior
Visual	Occipitotemporal	Superficie inferolateral de los lóbulos occipital y temporal
Auditiva	Temporal	Circunvolución temporal superior
Áreas sensitivas de asociación multimodales		
Integración sensitiva multimodal posterior (comprendiendo localización visuoespacial, lenguaje, atención)	Parietotemporal	Unión entre los lóbulos
Integración motoral multimodal anterior (comprendiendo planificación motora, producción de lenguaje, capacidad de juicio)	Frontal	Corteza prefrontal, rostral a las áreas premotoras en las superficies dorsales y laterales
Límbicas (emoción, memoria)	Temporal, parietal, frontal	Circunvolución del cuerpo calloso, formación del hipocampo, circunvolución parahipocámpica, núcleo amigdalino
Corteza asociativa motora		
Premotora (preparación motora y programas)	Frontal	Rostral a la corteza motora primaria
Corteza motora primaria		
Corteza motora (movimiento de una articulación a lo largo de un vector)	Frontal	Circunvolución precentral

Mucho de lo que sabemos sobre la función de las tres áreas de asociación procede de la observación de personas con lesiones selectivas de la corteza cerebral como consecuencia de traumatismos, tumores o accidentes vasculares cerebrales, o en algunos casos resultado de intervenciones quirúrgicas de un trastorno neurológico o de la conducta. Los casos quirúrgicos pueden ser especialmente instructivos, porque las lesiones están bien definidas y son limitadas. Los estudios experimentales con monos han proporcionado información neuroanatómica y de fisiología celular detallada de determinadas regiones de la corteza cerebral. Finalmente, se están empleando técnicas sofisticadas de imagen radiológica para localizar la función cerebral en personas que están realizando tareas cognitivas.

En ningún lugar del encéfalo es más evidente el vínculo entre funciones cerebrales específicas y estructura cerebral que en la *corteza parietal posterior*. Las lesiones de esta zona interfieren en la conciencia del propio cuerpo y del espacio en el que se mueve. Gordon Holmes en Inglaterra y Aleksander Luria en Rusia, estudiaron soldados que habían resultado heridos en la Primera y la Segunda Guerras Mundiales (Fig. 19-2A). Observaron que el área de asociación parietal posterior se ocupa del espacio extrapersonal (de la definición de las relaciones espaciales del mundo que nos rodea), y de la unión de los elementos de una escena visual en un todo coherente. Por ejemplo, Holmes y Luria advirtieron que los soldados con lesiones bilaterales del lóbulo parietal posterolateral tenían una agudeza visual normal, pero eran incapaces de explorar visualmente o alcanzar un objeto de interés. Cuando se pedía a los soldados heridos que describieran lo que veían, eran incapaces de reunir los elementos de una escena visual. Estos estudios demostraron que las áreas de asociación posterior son cruciales para integrar diversas modalidades sensitivas y emplear esta información integrada para dirigir la conducta. Experimentos posteriores con monos intactos despiertos (que veremos

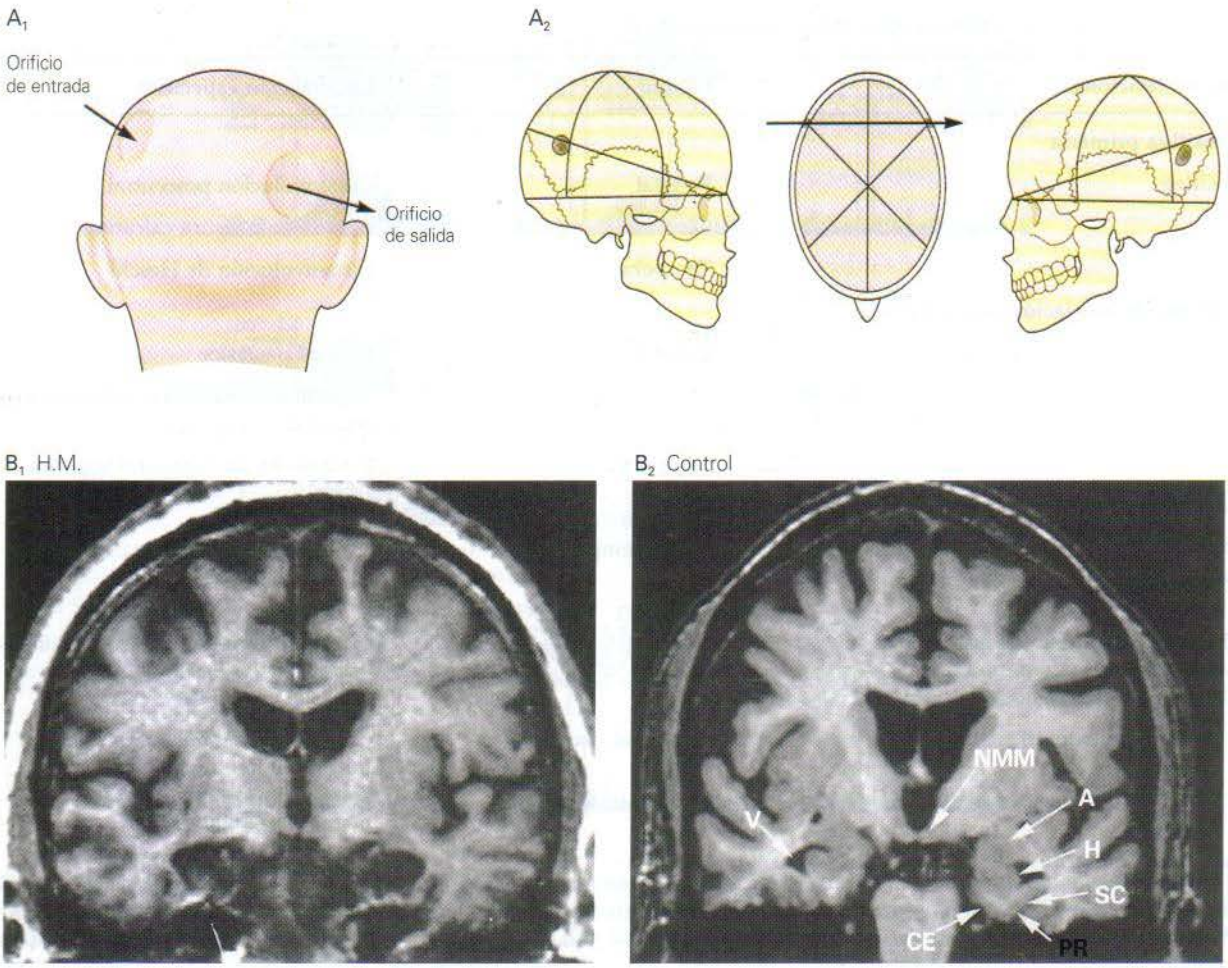


Figura 19-2. Los pacientes con lesiones específicas de la corteza cerebral han sido fuente de importantes conocimientos respecto a las áreas de asociación cortical.

A.1. El dibujo muestra la trayectoria de una bala en un soldado herido en la Primera Guerra Mundial. La bala penetró en el cráneo por el lóbulo parietal dorsolateral izquierdo y salió por el lóbulo parietal ventrolateral derecho. Este paciente fue estudiado por Gordon Holmes, un neurólogo inglés, quien dedujo de sus observaciones la importancia del lóbulo parietal para la integración visuoespacial. **2.** Dibujo del trabajo de Alexander Luria que muestra la trayectoria de una bala a través de los lóbulos parietales en un soldado ruso en la Segunda Guerra Mundial. El déficit visuoespacial del soldado era casi idéntico al del paciente de Holmes.

B. Esta resonancia magnética (RM) muestra la extirpación bilateral del lóbulo temporal medial, incluido el hipocampo, en el paciente H.M. **1.** Imagen del cerebro de H.M. **2.** Imagen del cerebro de un sujeto control. **A** = núcleo amigdalino; **H** = hipocampo; **CE** = corteza entorrinal; **SC** = surco colateral; **PR** = surco perirrinal; **NMM** = núcleo mamilar medial.

C. Dibujo de una reconstrucción por ordenador del paso de una barra de hierro a través del cerebro de Phineas Gage hace un siglo. Esta lesión causó graves alteraciones de la personalidad que nos ayudan a comprender la función de los lóbulos frontales. (Adaptado de Damasio y cols., 1994.)

en el próximo capítulo) demostraron que las neuronas de la corteza parietal posterior dorsolateral reciben tanto información visual como somatosensitiva y que se ocupan de dirigir la visión y la conducta exploradora hacia estímulos situados en el campo visual contralateral.

Las funciones dobles del *área de asociación límbica*, y especialmente las de la expresión emocional y la formación de la memoria, pueden parecer dispares si no se tiene en cuenta que el efecto emocional de un suceso es importante para determinar si será recordado o no. El estudio del ahora famoso paciente H.M., después de la extirpación de ambos lóbulos temporales internos (Fig. 19-2B), demostró por primera vez la notable función selectiva de esta parte del cerebro en convertir la memoria a corto plazo en memoria a largo plazo (Capítulo 62). Los estudios neuroanatómicos y de fisiología celular en monos han ayudado a determinar que las áreas de asociación del lóbulo temporal interno, como la formación del hipocampo, reciben información de casi todas las restantes áreas de asociación. Estas conexiones permiten que el hipocampo recoja todo el flujo de actividad cognitiva progresiva, y por lo tanto relacione diferentes aspectos de un único suceso de forma que pueda ser recordado como una experiencia coherente.

Finalmente, las funciones ejecutivas de la conducta —capacidad de juicio, planeamiento del futuro y mantenimiento y organización de sucesos de la memoria para la acción futura— son la responsabilidad del *área de asociación anterior* (corteza prefrontal). El curioso caso de un capataz ferroviario, Phineas Gage, atrajo la atención hacia esta parte del cerebro en el siglo XIX. Una explosión hizo que una barra de hierro le atravesara los lóbulos frontales pero, de forma sorprendente, sobrevivió al accidente (Fig. 19-2C). Después de su recuperación, su personalidad había cambiado notablemente. Antes del accidente era digno de confianza y trabajador, pero después sus colegas se quejaban de que «Gage no era Gage». Se convirtió en informal y a menudo bebía en exceso. Era incapaz de organizar su trabajo o su vida personal, y terminó siendo un vagabundo que iba dando tumbos por la vida. Estudios más recientes de pacientes con lesiones del lóbulo frontal confirman que los lóbulos frontales desempeñan una función crucial en la planificación a largo plazo y en la capacidad de juicio. Estudios paralelos realizados en monos, que comentaremos más adelante, indican que las neuronas de la corteza prefrontal dorsolateral dan continuidad a la planificación de la conducta. Por ejemplo, una neurona individual que se activa cuando se da pie a una determinada conducta, puede continuar haciéndolo a veces durante minutos, hasta que se ha ejecutado la respuesta. Si la neurona no se activa, el mono no completará la tarea.

¿Cuál es la relación entre las cortezas primarias sensitivas y motoras y las regiones de asociación? De acuerdo con el *modelo jerárquico* de procesamiento de la información en la corteza cerebral, la información sensitiva se recibe primero y se interpreta en las áreas sensitivas primarias, después se envía a las áreas de asociación unimodales y finalmente se transmite a las áreas sensitivas multimodales. En cada etapa sucesiva de este flujo se va realizando un análisis más complejo, culminando finalmente, por ejemplo como en la visión, en el reconocimiento de objetos y patrones en la corteza inferotemporal (Capítulos 27 y 28).

Tres principios gobiernan la función de las áreas de asociación

Los estudios de las vías sensitivas aferentes y las áreas de asociación de la corteza se han traducido en tres principios importantes del procesamiento de la información sensitiva:

1. La información sensitiva se procesa en una serie de relevos a lo largo de varias vías paralelas, desde los receptores periféricos hasta la corteza sensitiva primaria y de ella a la corteza de asociación unimodal y a la corteza de asociación multimodal de la parte posterior del hemisferio: las cortezas parietales y temporales posteriores.
2. La información sensitiva que representa diferentes modalidades converge en áreas de la corteza que integran esa información en un fenómeno polisensorial.
3. Las áreas de asociación posteriores que procesan información sensitiva están profusamente interconectadas con las áreas frontales de asociación responsables de la planificación de acciones motoras. Estas áreas de asociación anteriores convierten los planes sobre conductas futuras en respuestas motoras concretas, como saciar el hambre comiendo.

La información sensitiva se procesa tanto secuencialmente como en paralelo

El procesamiento cortical de la información sensitiva se ha estudiado más a fondo en los sistemas visual y somatosensorial, pero los principios generales derivados de estas modalidades son también válidos para las demás. En los capítulos referentes al sistema visual (Capítulos 25 a 29) examinaremos los mecanismos corticales que procesan las señales sensoriales recibidas en información coherente para construir percepciones visuales. Aprenderemos cómo los axones de las neuronas de la corteza visual primaria que transmiten información sensorial simple convergen sobre células de las áreas visuales secundarias vecinas (Fig. 19-3).

Las áreas visuales secundarias son áreas de asociación unimodales. Incluso cuando las neuronas de estas áreas responden selectivamente a un conjunto de *aferencias* y son capaces de transmitir señales de los aspectos más complejos de la imagen visual, la información que procesan es totalmente visual. En el mono, neuronas específi-

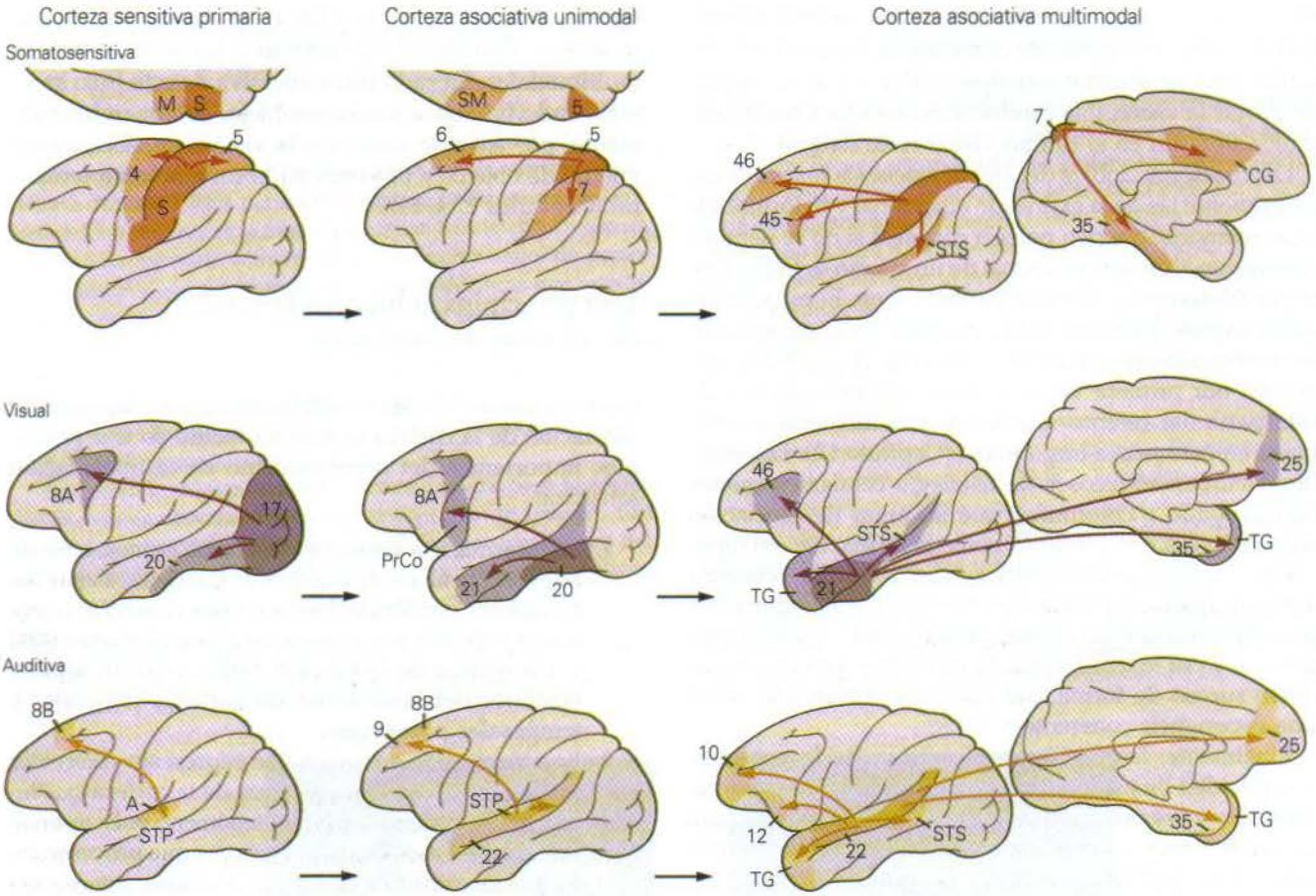


Figura 19-3. Vías de las áreas de asociación somatosensitivas, visuales y auditivas. Las conexiones entre las áreas corticales representan etapas del procesamiento de la información. En cada etapa se extrae del estímulo sensitivo información de abstracción creciente. La información sensitiva fluye desde las áreas sensitivas primarias (**naranja** = corteza somatosensitiva primaria; **violeta** = corteza visual primaria; **amarillo** = corteza auditiva primaria) a las áreas de asociación unimodal vecinas.

cas de las áreas de asociación visual del lóbulo temporal responden de manera preferente a una forma compleja concreta, por ejemplo una mano; algunas pueden responder selectivamente a determinadas caras. La lesión de las áreas sensitivas secundarias o de la corteza de asociación unimodal altera el procesamiento de tipos específicos de información sensitiva, un trastorno que se conoce como *agnosia* (del griego, «no conocer»). La lesión de las áreas ventrales de la corteza extra-estriada en los seres humanos humanos puede destruir la capacidad de reconocer objetos presentados visualmente sin afectar a la capacidad de reconocer esos mismos objetos al tacto (*agnosia aperceptiva*). Algunos pacientes pueden percibir un objeto y dibujarlo con precisión pero no pueden nombrarlo (*agnosia asociativa*).

La información sensitiva de las áreas unimodales de la corteza converge en las áreas multimodales

Las vías sensitivas que sólo se dedican a la información visual, auditiva o somática convergen en áreas asociativas multimodales de las cortezas prefrontal, parietotemporal y límbica (Fig. 19-4). Las neuronas de estas áreas responden a combinaciones de señales que representan modalidades sensitivas diferentes, construyendo una representación interna de un estímulo sensitivo que se ocupa de un aspecto concreto de la conducta.

Por ejemplo, el área de asociación sensorial multimodal del lóbulo parietal inferior se ocupa de dirigir la atención visual a objetos del campo visual contralateral. Las neuronas de esta área reciben información sobre la posición de un estímulo en el mundo, así como de su relación espacial con el espacio personal del individuo. En monos, las neuronas de esta área pueden responder a la visión de una recompensa si ésta se encuentra en el radio de acción del brazo (espacio personal) pero no si está en el otro lado de la habitación (espacio extrapersonal). Estas neuronas reciben también información muy específica de la corteza del cíngulo (el área de asociación límbica), de forma tal que el estado emocional es un factor en su descarga. Por ejemplo, si se presenta a un mono una jeringa llena de zumo, las neuronas del lóbulo parietal

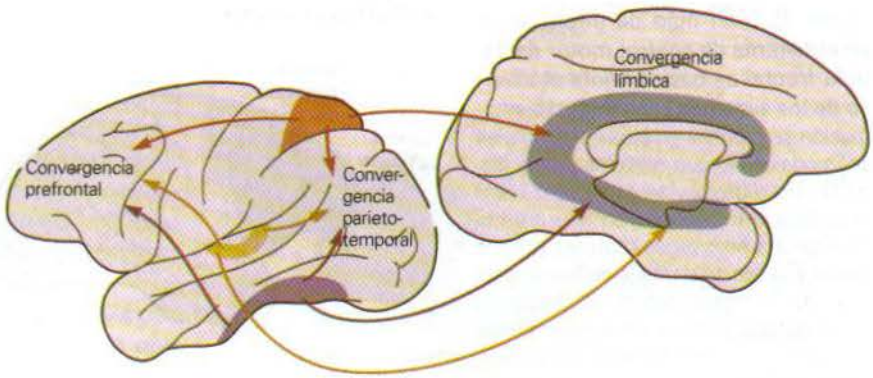


Figura 19-4. Las aferencias sensitivas unimodales convergen en áreas de asociación multimodales situadas en la corteza prefrontal, parietotemporal y límbica. (Las cortezas límbicas forman una banda ininterrumpida a lo largo de la superficie interna del hemisferio, rodeando el cuerpo calloso y el diencéfalo.) **Naranja** = corteza de asociación somatosensitiva; **violeta** = corteza de asociación visual; **amarillo** = corteza de asociación auditiva.

inferior pueden responder más enérgicamente si el mono tiene sed que si está saciado.

Como veremos en el Capítulo 20, la lesión unilateral del lóbulo parietal inferior tiene como consecuencia la agnosia sensitiva del mundo contralateral. La lesión bilateral altera la capacidad de explorar el mundo en cualquiera de los dos lados (síndrome de Balint). Los pacientes con síndrome de Balint viven como si vieran solamente lo que tienen directamente delante. No pueden localizar objetos en su mundo visual o construir una representación interna del mundo que les rodea (*amorfosíntesis*).

En el Capítulo 59 veremos una región de la circunvolución angular relacionada con el lenguaje y que recibe tanto *aferencias* visuales (lectura) como somatosensitivas (Braille). La lesión de esta área produce *alexia* (incapacidad para leer). La lesión de la región temporal superior (área de Wernicke) donde se analiza el significado de las palabras habladas, causa afasia sensitiva. Estas dificultades para extraer la información lingüística del flujo de información sensorial se denominan también agnosias, pero de un orden complejo.

La secuencia del procesamiento de la información está invertida en el sistema motor

Las áreas de asociación posterior están profusamente interconectadas con la corteza asociativa del lóbulo frontal. Para entender estas relaciones hemos de ser conscientes, en primer lugar, de que el procesamiento de la información en el sistema motor es esencialmente el inverso a la secuencia que sigue en los sistemas sensitivos (Fig. 19-5). La planificación motora comienza con un esbozo general de la conducta y se traduce en respuestas motoras concretas a través del procesamiento en las vías motoras. Dentro de la corteza frontal las neuronas individuales no están capacitadas para producir respuestas motoras específicas. Más bien las neuronas individuales se activan durante una variedad de conductas relacionadas. Los movimientos individuales, así como las acciones motoras complejas, derivan de patrones de activación de grandes redes de neuronas en el lóbulo frontal.

Las vías motoras finales que abandonan la corteza cerebral se originan fundamentalmente en la corteza motora primaria, que ocupa la circunvolución precentral. Como veremos en el Capítulo 38, las neuronas individuales de la corteza motora primaria de monos normales activos se activan justo antes de que un grupo de músculos se contraiga para mover una determinada articulación en una dirección concreta.

La corteza premotora es un conjunto de áreas interconectadas del lóbulo frontal inmediatamente rostrales a la corteza motora. La corteza premotora comprende las áreas 6 y 8 y la corteza motora suplementaria en la superficie interna del hemisferio. Sus neuronas están activas durante la preparación del movimiento. Por ejemplo, algunas neuronas se activan mientras el animal está planificando el movimiento, mucho antes de la respuesta motora real. Si bien las lesiones de la corteza motora primaria producen en los seres humanos hemiplejía contralateral —la ausencia total de movimiento voluntario, aunque pueden persistir algunos movimientos posturales y movimientos estereotipados involuntarios— las lesiones de la corteza premotora tienen como consecuencia una incapacidad para usar las extremidades contralaterales (incluso cuando la fuerza de los movimientos elementales como el de prensión y el de tirar puede estar en gran medida conservada). El paciente se comporta como si se hubieran perdido los programas motores para mover las extremidades contralaterales, un trastorno que se conoce como *apraxia cinética de las extremidades*. Si la lesión es el hemisferio dominante, incluso los movimientos de las extremidades nomolaterales, que dependen de los programas motores aprendidos en el hemisferio dominante, estarán alterados (*apraxia simpática*).

La corteza promotora recibe *aferencias* fundamentalmente de tres fuentes: 1) los núcleos motores del tálamo ventral anterior y ventrolateral (que reciben *aferencias* de los ganglios basales y el cerebelo); 2) la corteza somatosensitiva primaria y la corteza parietal de asociación (que

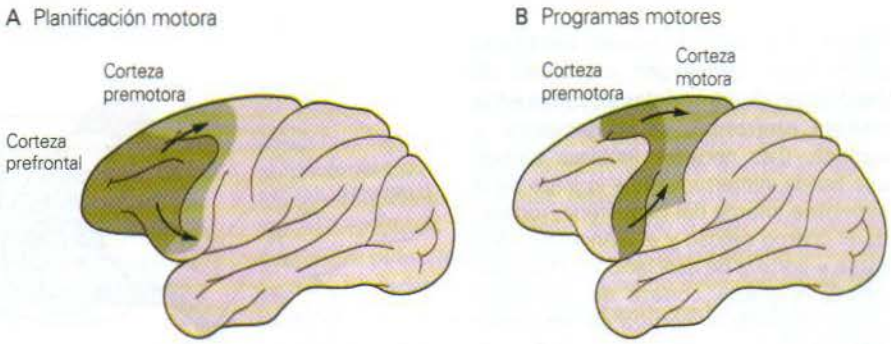


Figura 19-5. El flujo de información en el sistema de control motor del lóbulo frontal es básicamente el inverso de los sistemas sensitivos. La información se procesa en áreas prefrontales polimodales (**A**) que participan en la planificación motora y se proyectan hacia la corteza premotora. La corteza premotora genera programas motores (**B**) que pasan a la acción a través de las proyecciones a la corteza motora. Las neuronas de la corteza motora se activan fundamentalmente para generar movimientos en determinadas direcciones en torno a articulaciones específicas.

proporciona información sobre la respuesta progresiva); y 3) la corteza asociativa prefrontal.

En la siguiente sección trataremos con detalle de la corteza de asociación prefrontal para demostrar cómo funciona un área de asociación multimodal. Las áreas de asociación parietales posteriores se abordan en el Capítulo 20 y las áreas posterior, temporal y occipital en el Capítulo 28, en el contexto de la percepción visual. Las áreas de asociación límbicas se estudiarán en el Capítulo 50, en relación con las emociones, y nuevamente en el Capítulo 62, al hablar del aprendizaje y la memoria.

Las áreas de asociación prefrontales ilustran el funcionamiento de la corteza asociativa

La corteza prefrontal tiene tres regiones fundamentales: la corteza prefrontal lateral (Fig. 19-6), la corteza prefrontal medial y la corteza orbitofrontal medial. Todas estas regiones son muy grandes en los primates y todas ellas reciben destacadas *aferencias* del núcleo talámico mediodorsal, que termina en la capa de células granulares. Por tanto, las tres regiones se denominan a veces la *corteza granular frontal*, para diferenciarlas de corteza agranular de las áreas motoras y premotoras. Las tres áreas de asociación desempeñan funciones ejecutivas.

La corteza orbitofrontal y la corteza prefrontal medial están relacionadas con la corteza límbica de asociación y están en conexión directa con estructuras límbicas como el núcleo amigdalino y la corteza del cíngulo (Capítulo 50). Las funciones más importantes de las áreas de asociación prefrontales son ponderar las consecuencias de las acciones futuras y planificar y organizar las acciones de acuerdo con ello. Para seleccionar respuestas motoras apropiadas, las áreas frontales de asociación han de integrar información sensitiva tanto del mundo exterior como del cuerpo.

Los registros celulares de neuronas del área de asociación prefrontal indican que las neuronas se ocupan de funciones ejecutivas como planificar y regular la conducta y encontrar soluciones a nuevos problemas. El área de asociación prefrontal se ocupa específicamente de determinar la secuencia de conductas a lo largo del tiempo. Dos de sus funciones son la memoria a corto plazo «activa» y la planificación. Por lo tanto, el área de asociación prefrontal participa en tareas que requieren una demora entre el estímulo y una respuesta de la conducta, o que dependen mucho para realizarse de la experiencia reciente (Recuadro 19-1).

Las lesiones de las áreas de asociación prefrontales interfieren en la planificación motora en los monos

En la década de los años 30 Carlyle Jacobsen demostró que el área de asociación prefrontal se ocupa de la memoria y de la planificación de las acciones motoras. Eliminó el área de asociación prefrontal en dos monos y estudió su conducta empleando diversas tareas que implicaban acciones diferidas. En una *tarea alternativa diferida* el mono tenía que elegir entre dos recipientes, uno situado a la derecha y otro a la izquierda, con un desfase de tiempo entre cada elección. En una *tarea de respuesta demorada* el experimentador mostraba comida a un animal hambriento y, ante la mirada de éste, la comida se colocaba al azar bajo uno de dos recipientes idénticos opacos, uno a la izquierda y otro a la derecha. Al cabo de 5 segundos o más se permitía al mono elegir uno de los contenedores (Fig. 19-8). Los animales normales aprendían rápidamente a realizar las dos tareas correctamente, pero los animales con lesiones frontales hacían mal las dos. Lo que es más importante, los animales lesionados sólo las hacían bien cuando no había retraso.

Los experimentos de Jacobsen sugirieron que el área de asociación frontal es necesaria para ejecutar tareas motoras complejas cuando los estímulos esenciales no están presentes en el ambiente en el momento de la respuesta sino que han de ser recordados por la memoria a corto plazo. Por lo tanto, la corteza asociativa prefrontal participa en la memoria a corto plazo. Sin embargo, in-

vestigaciones posteriores revelaron que las lesiones no producen un déficit generalizado que afecte a todos los aspectos de la memoria a corto plazo. Por el contrario, el déficit es específico de la *memoria activa*, un almacenamiento temporal de la información empleada para guiar acciones futuras. La memoria activa es una forma de planificación motora y alude al mantenimiento activo de información importante para una conducta que está en marcha.

La idea de memoria activa fue introducida en 1974 por el psicólogo cognitivo Alan Baddeley. Éste sugirió que aspectos aparentemente simples de la vida diaria —mantener una conversación, sumar una lista de números, conducir un automóvil— dependen de un mecanismo de memoria a corto plazo que integra las percepciones de un momento a otro a lo largo del tiempo, las repite, y las combina con el acceso a información archivada sobre experiencias pasadas, acciones o conocimientos. Según Baddeley, la memoria activa tiene tres componentes diferenciados: uno para recuerdos verbales; un componente paralelo de los recuerdos visuales; y un tercer componente que funciona como una autoridad suprema (ejecutivo central), coordinando el flujo de la atención de un componente de la memoria de trabajo a otro. Los neuropsicólogos han desarrollado varias pruebas de la memoria activa y las han empleado para activar el lóbulo frontal en estudios de imagen, con el fin de demostrar aspectos de la memoria activa que están alterados por lesiones del lóbulo frontal (Recuadro 19-2).

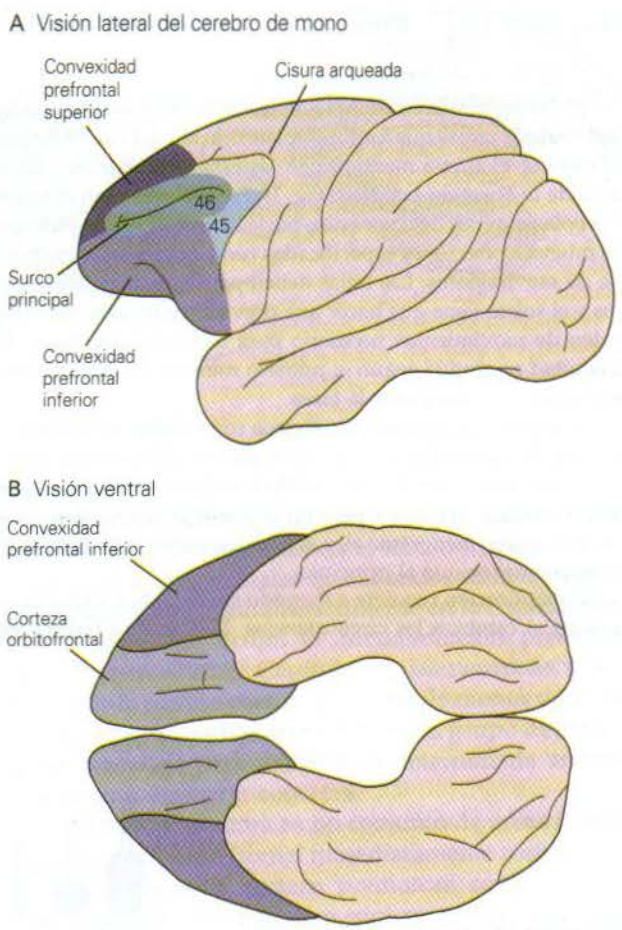


Figura 19-6. Subdivisiones básicas de la corteza prefrontal del mono. (Tomada de Rosenkilde, 1979.)

A. La visión lateral ilustra la superficie dorsolateral del lóbulo prefrontal, la región de la corteza asociativa prefrontal dorsal.

B. Una visión ventral ilustra la corteza orbitofrontal, una subdivisión de la subdivisión orbitofrontal ventral de la corteza asociativa prefrontal. Medial a la corteza orbitofrontal está la corteza prefrontal medial.

La corteza que rodea el surco principal se ocupa de tareas que requieren memoria de trabajo

Las áreas de asociación de la corteza dorsal prefrontal pueden subdividirse en tres regiones con respecto al surco principal: 1) la corteza en torno al surco, 2) la región ventral al surco, y 3) la región dorsal al surco (Figura 19-6). Cada una de estas áreas se ocupa de la memoria activa y la planificación motora.

La corteza que rodea el surco principal se ha estudiado con mayor detalle. En un mono, incluso una lesión relativamente pequeña en esta área produce un déficit de memoria activa, como se pone de manifiesto en tareas de respuesta retardada. En 1971 Joaquín Fuster y Garret Alexander hicieron por primera vez registros en la corteza que rodea el surco principal y descubrieron que estas neuronas sólo responden a estímulos en una posición determinada del campo visual, habitualmente en el hemicampo contralateral, y sólo durante tareas de respuesta retardada que requerían dirigir los movimientos oculares o de la extremidad hacia ese sitio. Una neurona prefrontal comienza a activarse cuando se presenta el estímulo visual, y continúa haciéndolo durante el período de demora de la tarea (incluso cuando se desconecta el estímulo) mientras el mono probablemente está manteniendo en la memoria activa una localización concreta del campo visual anticipando tener que alcanzarla. Si en un determinado ensayo la neurona prefrontal deja de activarse antes de dirigir al animal para que atienda a un lugar predeterminado del campo visual (dirigiendo una extremidad o fijando la vista), esto indica que el mono ha olvidado la localización espacial y de que fracasará en esa prueba. Por tanto, la actividad de estas neuronas prefrontales parece conferir el procesamiento nervioso necesario para establecer la continuidad de la conducta requerida para ejecutar la tarea.

Patricia Goldman-Rakic, Charles Bruce y sus colaboradores ampliaron estos hallazgos demostrando que las neuronas prefrontales no sólo recuerdan lugares concretos dentro del campo visual sino que lo hacen para dirigir los movimientos oculares hacia esos sitios. Por ello,

Recuadro 19-1. Pruebas de función del lóbulo frontal

Los pacientes con lesiones del lóbulo frontal tienen dificultades para realizar tareas que implican planificación. La conducta planificada se evalúa a menudo con las tareas de «torres». En la tarea de la Torre de Londres (Fig. 19-7A), se muestran al sujeto tres bolas móviles de color en su posición inicial y se le pide que las mueva a posiciones especificadas con el menor número posible de movimientos. Las bolas deben permanecer en los vástagos y el sujeto tiene que hacer una previsión para determinar el orden de movimientos necesario para reordenar las bolas. La dificultad se gradúa según el número mínimo de movimientos necesario para completar la tarea.

Los mismos principios estratégicos son válidos en la tarea de la Torre de Hanoi (Fig. 19-7A), en la que los anillos son de tamaños diferentes. El objetivo es transferir todos los anillos desde el primer vástago al tercero, pero no se puede poner ningún anillo encima de uno menor que él, y al final los anillos han de estar en el mismo orden que al principio.

La planificación requiere a menudo ser flexible y variar la estrategia si cambian las circunstancias. El Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin hace hincapié en este aspecto de la conducta cognitiva (Fig. 19-7B). Se proporciona a los sujetos un mazo de 60 tarjetas en las que hay impreso uno de los cuatro símbolos siguientes (triángulo, estrella, cruz o círculo) en uno de los cuatro colores (rojo, verde, amarillo o azul). No hay dos iguales. Se pide a los sujetos que coloquen las tarjetas una a una bajo cuatro tarjetas de muestra. El sujeto debe deducir la regla de ordenación en función de que el examinador apruebe o desapruebe después de la colocación de cada tarjeta. El orden de clasificación que pide es primero el color, después la forma y después el número. Una vez que el sujeto ha transformado la estrategia correcta y ha colocado 10 tarjetas correctas en el montón del medio, se modifica la regla y el sujeto debe encontrar la siguiente estrategia correcta. Se mide la destreza por cuántas estrategias correctas de ordenación se deducen con el mazo de tarjetas.

Los pacientes con lesiones del lóbulo frontal fracasan en todas estas tareas de planificación, y los estudios de imagen confirman la activación de las caras dorsales de la corteza frontal en testigos normales durante la realización de las tareas.

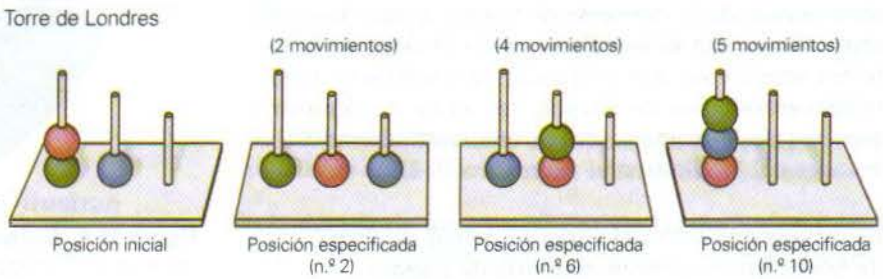
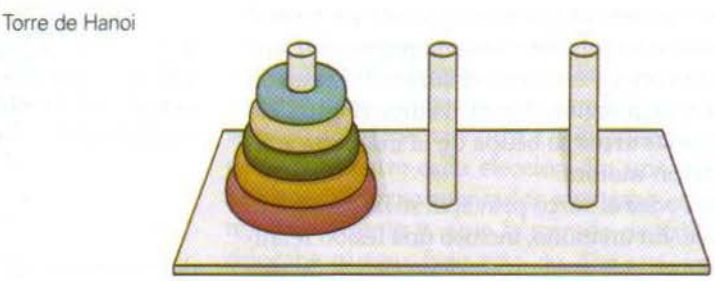


Figura 19-7A. Tareas de torres. En la tarea de la Torre de Londres se muestra al sujeto la posición inicial y el objetivo que debe lograr, mientras que en la torre de Hanoi se indica al sujeto cuál es el objetivo. (Tomado de Shallice, 1982, reproducido con autorización.)



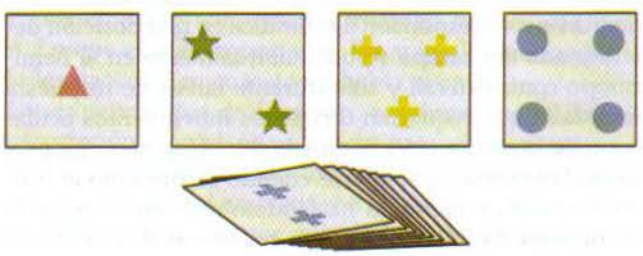


Figura 19-7B. Tarjetas empleadas en la prueba de Wisconsin. La tarea se presenta a menudo en una pantalla de ordenador sensible al tacto.

los movimientos oculares se pueden emplear como un control preciso de la memoria de trabajo del animal. Se entrenó a monos a fijar su mirada en una mancha circular en una pantalla mientras usaban la visión periférica para detectar un estímulo cuadrado que se iluminaba en forma de breve destello en una de entre ocho posiciones del campo visual. Tras un retraso de varios segundos se inducía al animal a dirigir los ojos al lugar en que se había producido el destello. Así, el animal tenía que mantener la información sobre la posición del estímulo cuadrado en su memoria de trabajo durante varios segundos.

Muchas neuronas de la región prefrontal aumentan su frecuencia de activación cuando se presenta un estímulo y continúan activándose durante el período de demora, cuando ya no está presente el estímulo visual (Fig. 19-10). Por ello, las neuronas del surco principal tienen *campos de memoria*. Pueden emplear conocimiento almacenado para guiar las respuestas motoras apropiadas en un momento posterior.

Además, diferentes puntos del espacio activan distintas neuronas. Por ejemplo, una neurona puede activarse tras la breve presentación de un estímulo localizado a 135° con un retraso de 5 segundos. La actividad de la neurona se incrementa después rápidamente durante el intervalo y permanece así hasta iniciar la respuesta, incluso en ausencia de un estímulo. La neurona sólo está activa mientras el animal tiene que recordar la localización a 135°, pero no cuando el animal ha de recordar objetivos presentados en otras localizaciones (Fig. 19-11). La activación de neuronas se produce a lo largo de un breve intervalo de demoras, habitualmente inferior a 30 segundos. La información retenida a lo largo de retrasos mayores, como decenas de segundos, entra en almacenes de memoria intermedia o a corto plazo y se cree que depende de mecanismos diferentes de la memoria activa.

Este tipo de respuesta celular sugiere que la región prefrontal contiene un mapa completo del campo visual contralateral que se puede emplear para la memoria de trabajo visual. De acuerdo con esta idea, una lesión pequeña situada en la corteza que rodea el surco principal interfiere en la capacidad del mono para recordar la posición de un objeto en regiones específicas del campo visual contralateral a la lesión. Estos efectos muy focales son descritos como manchas ciegas (o *escotomas)* de la memoria visual.

De acuerdo con la sugerencia de Baddeley basada en estudios de psicología cognitiva en seres humanos, los estudios recientes realizados con monos y seres humanos indican que la memoria activa es modular y que diferentes regiones del área de asociación prefrontal son importantes para distintos aspectos de la memoria visual. Como veremos en el Capítulo 25, el análisis de la escena visual por parte del cerebro se lleva a cabo al menos en dos vías paralelas importantes: una vía ventral a través del lóbulo temporal inferior, que procesa información sobre el color y la forma de los objetos (información que relacionada con *qué* es la imagen visual) y una vía dorsal

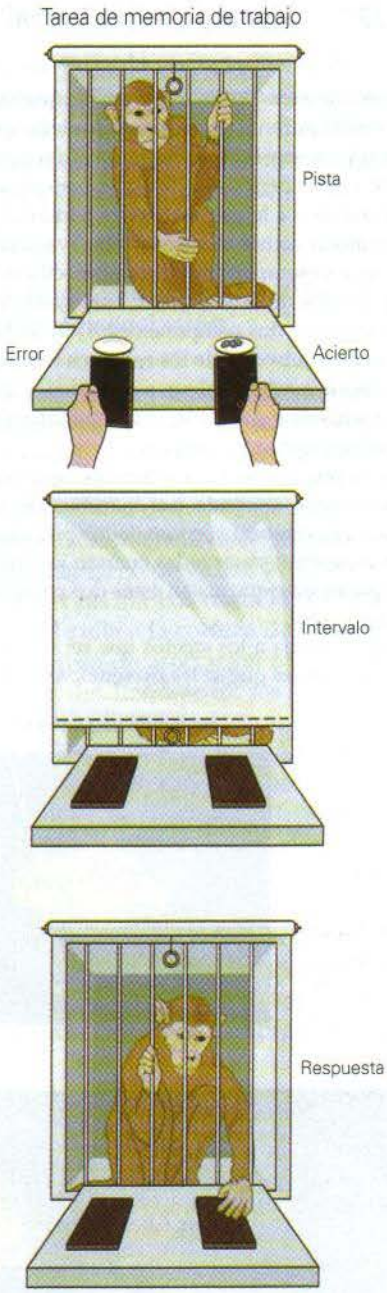


Figura 19-8. La tarea de respuesta diferida examina la función de la corteza prefrontal. Se muestra a un mono brevemente un estímulo, en este caso un trozo de comida. Después de un intervalo se permite al animal coger la comida. El experimentador varía aleatoriamente la localización de la comida según las pruebas, de forma que cada ensayo sólo pone a prueba la retención a corto plazo de la información visual y espacial. En el momento de la respuesta no está presente la información importante. La conducta es dirigida por la representación interna del lugar de la recompensa. (Tomado de Goldman-Rakic, 1992.)

Recuadro 19-2. Memoria activa verbal

Las personas son capaces de almacenar una pequeña cantidad de información verbal durante períodos casi indefinidos. A menudo, empleamos la memoria activa para recordar números de teléfono durante cortos períodos hasta que podemos anotarlos o enviarlos a la memoria a largo plazo. Alan Baddeley propuso un modelo de memoria activa basado en observaciones de personas normales que desempeñaban tareas específicas que interferían en componentes de este sistema. Este sistema concibe un «asa articulatoria» con dos componentes: 1) un habla silenciosa o sistema de repaso subvocal de los registros fonológicos al que se puede acceder leyendo palabras o números, y 2) un almacenamiento de memoria a corto plazo activado directamente por el habla (almacenamiento fonológico).

Este modelo teórico tiene en la actualidad una base biológica en la neuroanatomía, apoyada por estudios de imagen. Las áreas de activación cerebral son señaladas por variaciones del flujo sanguíneo cerebral observadas cuando los sujetos realizan tareas de las que se sabe que aíslan estos dos componentes de la memoria activa verbal.

En una tarea se pedía a los sujetos que repitieran en silencio una lista de consonantes que se les presentaba en una pantalla y después que indicaran si habían visto previamente una letra de sondeo. En esta tarea participan ambos componentes de asa articuladora. En una segunda tarea se pedía a los sujetos que juzgaran la rima. De nuevo aparecían letras en la pantalla, y se pedía a los sujetos que indicaran cuándo aparecía una letra que rimaba con la letra B. Se sabe que en esta tarea participa el sistema de repetición subvocal pero no el almacenamiento fonológico. Los resultados muestran que en el almacenamiento fonológico participa la circunvolución supramarginal, mientras que en el sistema de repetición subvocal está involucrada el área de Broca (Fig. 19-9A,B).

La memoria activa no verbal tiene una dicotomía similar entre un bloc de notas visuoespacial y un sistema de memoria visuoespacial a corto plazo (Fig. 19-9C). Baddeley hizo hincapié en que los diversos componentes de memoria verbal y no verbal son controlados por una función ejecutiva central. Los lóbulos frontales desempeñan una función crucial en este proceso, que asegura que se puede planear una conducta compleja y que permanece flexible ante circunstancias cambiantes. Una característica notable de la función ejecutiva central es la capacidad de recordar lo que uno ha hecho recientemente.

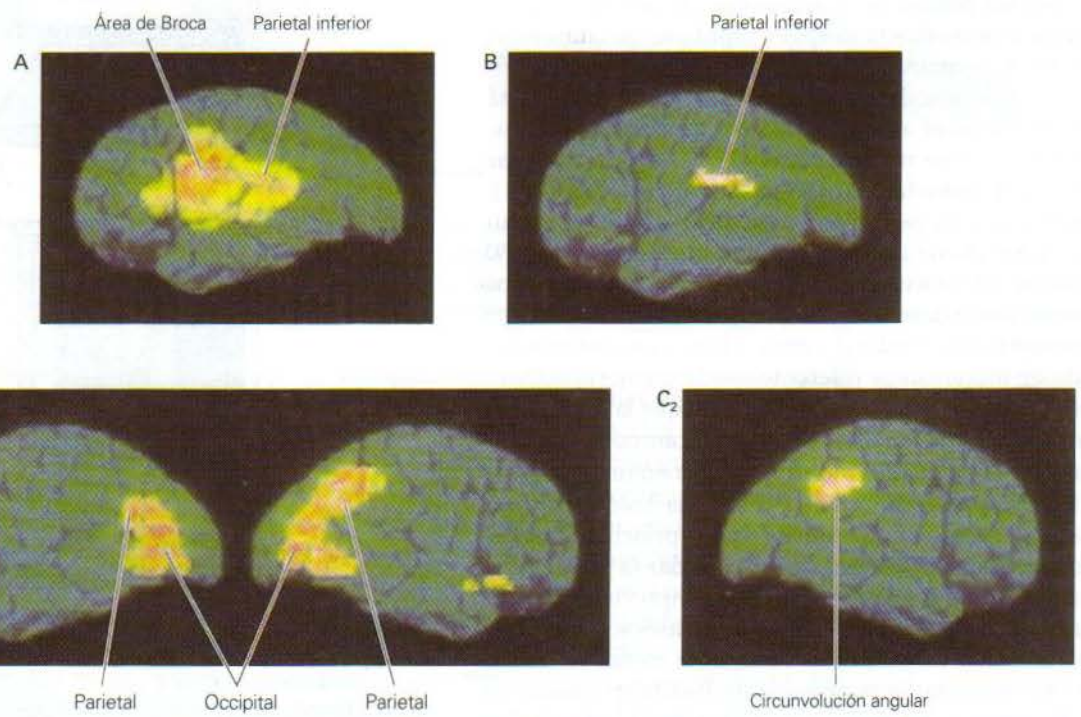


Figura 19-9. Imágenes de la memoria activa. Mapas estadísticos paramétricos (SPM; *statistical parametric maps*) **representados sobre la superficie lateral del cerebro (verde)** demuestran la anatomía funcional de los sistemas de memoria activa a corto plazo verbal y visuoespacial. Las áreas de variación significativa del flujo sanguíneo asociadas con una comparación de distribuciones de flujo sanguíneo experimentales y de control se muestran como áreas **amarillas, rojas o blancas**. Las **líneas azules** indican surcos. (Cortesía de Paulesu.)

A. Se registraron imágenes durante una tarea de memoria verbal a corto plazo y se compararon con imágenes de una tarea similar no verbal. El «asa fonológica» se sitúa en el área de Broca y en la corteza parietal izquierda inferior.

B. La comparación de imágenes de una tarea de memoria a corto plazo con las de una tarea de rimar sin necesidades de memoria permite identificar el lóbulo parietal inferior como el lugar del «almacenamiento fonológico».

C. Comparación de imágenes de una tarea en la que se recordaban una serie de dibujos de líneas con las de una tarea de control revela que el «bloc de notas» visuoespacial está situado en las cortezas occipital, parietal y prefrontal derechas. **1.** El «amortiguador» visuoespacial de este experimento se localiza en el lóbulo parietal inferior en la región de la circunvolución de cuerpo calloso del hemisferio derecho (**2**).

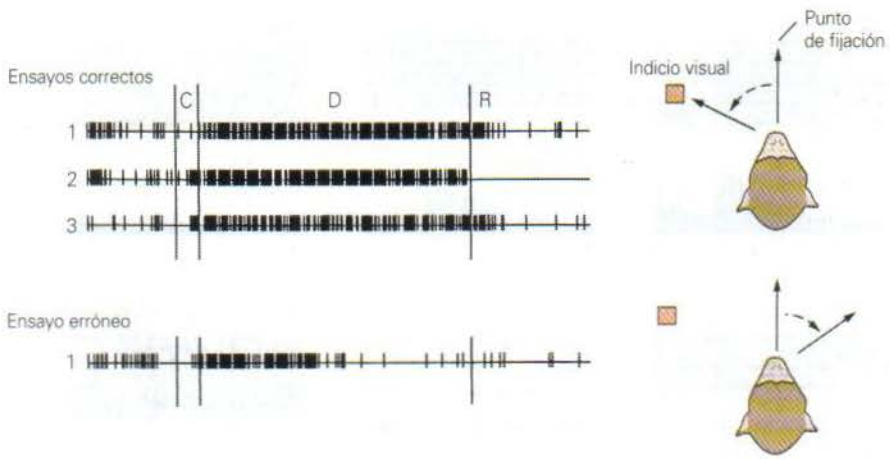


Figura 19-10. Las neuronas de la corteza en torno al surco principal mantienen la memoria activa. los registros muestran la activación de una neurona en el surco principal derecho de un mono durante una tarea oculomotora de respuesta retardada. Mientras el animal fijaba la vista en el centro del campo visual se presentaba un estímulo visual en el hemicampo visual izquierdo durante 0.5 s (indicado por la letra **C**). Se pedía al animal que siguiera mirando fijamente al centro del campo visual durante el período de demora (**D**) después de la presentación del estímulo. Al final del período de demora se daba una señal para que el animal girara sus ojos al lugar en que se había presentado el estímulo (respuesta **R**). En los ensayos en los que el mono giraba correctamente sus ojos a la izquierda (**trazados superiores**), la neurona se activaba a lo largo de todo el período de demora. En el ensayo en que el animal giraba la vista de forma incorrecta a la derecha (**trazado inferior**), la neurona comenzaba a activarse pero casi cesaba por completo sus activaciones al cabo de 3 s. Algunas neuronas no mostraban ningún incremento de la activación durante la demora cuando el animal respondía incorrectamente. (Adaptado de Funahashi y cols., 1989.)

a través de la corteza parietal posterior que procesa información sobre la localización de los objetos (información sobre *dónde* está la imagen visual en el espacio).

La región ventral al surco principal almacena información en la memoria activa sobre qué es el objeto: la forma y color del mismo. La región dorsal al surco mantiene información sobre *dónde* está el objeto: su localización en el espacio. Además, algunas neuronas de la corteza prefrontal responden tanto a la forma como a la posición del objeto, lo que sugiere que pueden integrar información sobre un objeto e información espacial, que puede ser necesaria para dirigir la conducta. Presumiblemente estas neuronas reciben *aferencias* de las regiones dorsolaterales y ventrolaterales de la corteza prefrontal. Además, aparte de estas regiones que se ocupan de la memoria visuoespacial, los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) han demostrado que el cerebro humano posee un lugar independiente para la memoria verbal, como predecían experimentos cognitivos anteriores.

Como veremos en el próximo capítulo y en el Capítulo 25, la corteza asociativa parietal posterior, que se ocupa de la percepción espacial, se proyecta a la corteza prefrontal y establece conexiones con las regiones que intervienen en la memoria activa y con las regiones motoras que se ocupan de la planificación motora y de la ejecución de movimientos oculares y de la mano. Para planificar y ejecutar conductas complejas en las condiciones de la vida diaria, las áreas de asociación frontales han de recurrir a las áreas de asociación parietales posteriores y límbicas. De hecho, los estudios anatómicos sugieren que las áreas de asociación prefrontales trabajan recíprocamente con las áreas de asociación parietales posteriores.

Las lesiones de las áreas de asociación prefrontales alteran la planificación de la conducta en seres humanos

Como cabe esperar, los pacientes con lesiones en los lóbulos frontales no responden a estímulos ambientales de la misma manera que los sujetos normales. Los pacientes con lesiones de las áreas de asociación prefrontal logran pocas cosas en la vida; su conducta sugiere que está disminuida su capacidad de planificar y organizar las actividades de la vida diaria. Sin embargo, la inteligencia general, la percepción y la memoria a largo plazo están sorprendentemente intactas.

El área prefrontal de los seres humanos y de otros animales tiene una inervación dopaminérgica especialmente rica, y la disminución de dopamina en esta área tiene un efecto similar al de las lesiones. El rendimiento de las tareas de respuesta diferida se altera en monos cuando se provoca disminución de la dopamina en la corteza que rodea el surco principal por medio de la inyección localizada de 6-hidroxidopamina, que destruye de forma selectiva las terminales catecolaminérgicas. Se cree que los trastornos de este sistema dopaminérgico contribuyen a los síntomas de la esquizofrenia, que incluyen trastornos

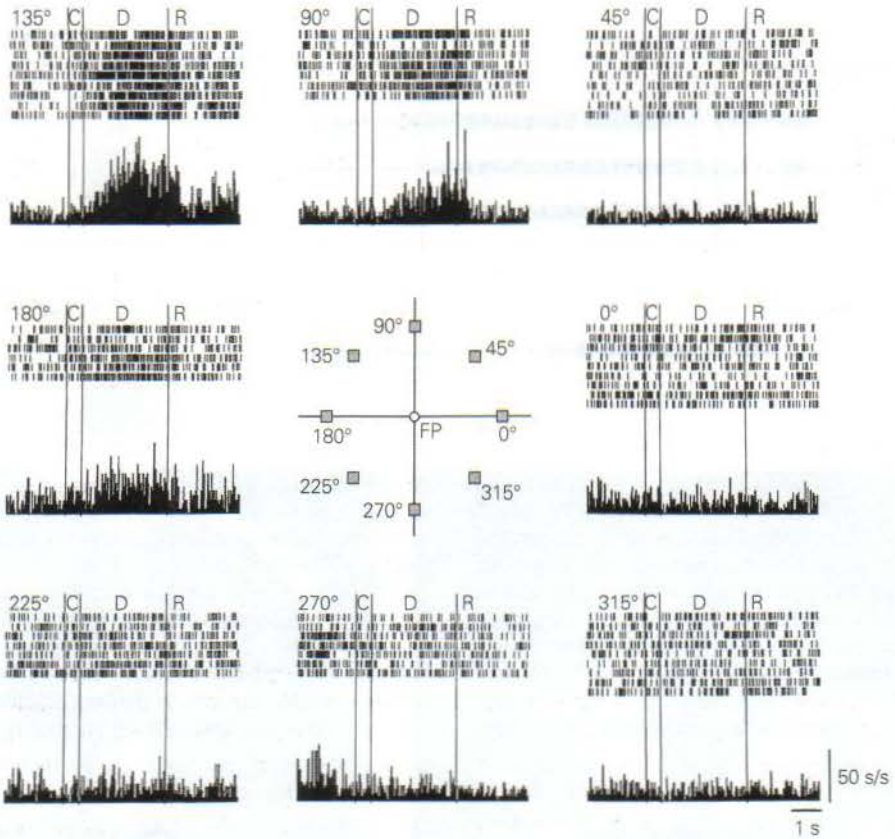


Figura 19-11. Registros de una neurona durante muchos ensayos en los que un mono realizaba una tarea de respuesta oculomotora retardada. A lo largo de una sesión de prueba, se ensayó unas 10 ó 12 veces por cada localización del objetivo la capacidad del mono de dar respuestas correctas guiadas por la memoria. La actividad de la neurona en todos los ensayos con una localización dada del objetivo (135°, 45°, etc.) se representa en un histograma del promedio de respuestas por unidad de tiempo para esa localización. La actividad se muestra en relación con los sucesos cronometrados de la tarea para cada localización del objetivo (**C** = estímulo; **D** = demora; **R** = respuesta). La tasa de activación de la neurona aumenta al máximo durante la demora cuando el objetivo ya no está en la localización a 135° y el mono se limita a mantener la fijación; la activación neuronal se mantiene a lo largo de todo el período de demora hasta que se emite la respuesta. También se observa actividad a lo largo del período de demora con los objetivos a 90° y 180°, pero es menor que la que se muestra en la «mejor dirección» de la neurona, lo que indica que la sintonización de la neurona es bastante amplia. Sin embargo, esta neurona codifica la misma localización en un ensayo tras otro. Las distintas neuronas codifican diferentes localizaciones espaciales, proporcionando un mapa espacial en la memoria activa. (Tomado de Goldman-Rakic, 1989.)

importantes del pensamiento. Como veremos en el Capítulo 60, los estudios de imagen de cerebros de pacientes esquizofrénicos muestran hipofunción prefrontal. Cuando se les enfrenta a una tarea en la que están implicadas funciones prefrontales, como el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (véase el Recuadro 19-1), el flujo sanguíneo a las áreas prefrontales de los esquizofrénicos, que obtienen malos resultados en la tarea, se incrementa mucho menos que en los sujetos normales. Sin embargo, si se recompensa a los esquizofrénicos por su rendimiento en la prueba, muestran un aumento desproporcionado del flujo sanguíneo prefrontal. Estas observaciones subrayan la importancia de la corteza prefrontal en la función organizadora y sugiere que los déficit cognitivos de la esquizofrenia pueden implicar dificultades para activar estas áreas prefrontales.

La interacción entre áreas de asociación da como resultado la comprensión, la cognición y la consciencia

La corteza asociativa prefrontal dorsolateral y la corteza general de asociación figuran entre las regiones de la corteza de asociación más interconectadas, y ambas se proyectan hacia numerosas estructuras corticales y subcorticales comunes (Fig. 19-12).

Las interacciones entre las áreas de asociación posterior y anterior son cruciales para dirigir las conductas.

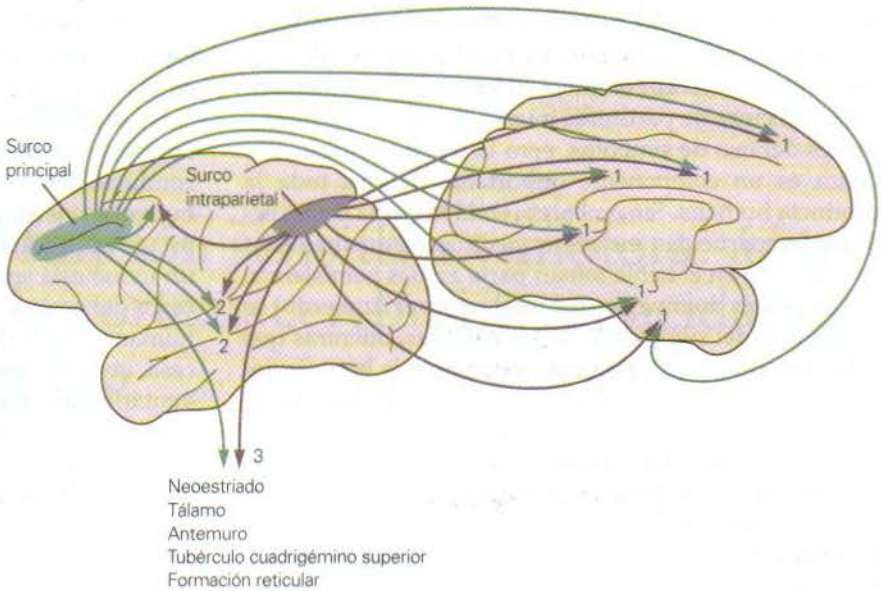


Figura 19-12. Objetivos de aferencias comunes de las áreas de asociación parietal y prefrontal en áreas corticales y subcorticales. Las conexiones parietales posteriores (surco intraparietal) y del surco caudal principal se basan en estudios de doble marcado en los cuales se inyecta un marcador anterógrado en la corteza prefrontal y otro en la corteza parietal del mismo animal. La superposición de cortes contiguos muestra que estas áreas se proyectan a áreas comunes que comprenden: **1)** áreas límbicas de la superficie medial, **2)** las cortezas opercular y temporal superior de la superficie lateral, y **3)** una variedad de lugares subcorticales. (Adaptado de Goldman-Rakic, 1987.)

Las neuronas de las áreas de asociación posteriores a menudo siguen activándose también después de que ha cesado el estímulo. Asimismo, pueden responder a un estímulo concreto sólo cuando el estímulo participa en una conducta, y no cuando el estímulo no tiene que ver con ella. Por ejemplo, pueden activarse en respuesta a una luz si ésta es una indicación de explorar el espacio próximo (para obtener una recompensa). Estas neuronas se activan con independencia del tipo de respuesta conductual requerida, como un movimiento ocular o de la mano, y pueden activarse incluso si se impide al animal realizar cualquier movimiento exploratorio simplemente se le pide que atienda a una parte del espacio de la periferia de su campo visual para obtener una recompensa. Por tanto, las neuronas de las áreas posteriores de asociación están ligadas muy estrechamente a los aspectos sensitivos de la conducta compleja, más que a los motores. Las neuronas de la corteza premotora pueden responder a estímulos sensitivos de parecida selectividad, pero sólo se activan si es necesaria la acción (producción motora). Las interacciones entre las áreas posteriores y anteriores de asociación determinan si se producirá o no una acción, y cómo será el perfil temporal de las respuestas motoras.

Hace más de un siglo John Hughlings Jackson expresó el punto de vista de que el sentido consciente de un yo coherente no es el resultado de un sistema diferenciado del cerebro. Sostenía más bien que la consciencia surge del funcionamiento de las cortezas de asociación. Los pacientes con lesiones focales de las áreas de asociación tienen pérdidas selectivas y bastante restringidas de la autoconciencia de ciertas clases de estímulos y mantienen la conciencia de otros. Por ejemplo, un paciente con una lesión externa del lóbulo parietal derecho (no dominante) puede no ser consciente del mundo contralateral. Al carecer del concepto de «izquierda», el paciente puede comer sólo de la parte derecha de la bandeja y, si sigue con hambre, aprenderá a girar hacia la derecha con el fin de que la posición de la comida que queda esté situada en el lado derecho. De forma similar, un paciente con un trastorno del lenguaje como consecuencia de una lesión del área de Wernicke no será consciente del contenido simbólico del lenguaje. El paciente cotorreará en respuesta a una pregunta, sin comprenderla. Como el «habla» del paciente mantiene las inflexiones normales del tono emocional, parecerá, a la luz de la conducta del paciente, que sus palabras son un mero adorno de la comunicación gestual.

Se encuentra una disociación parecida en el paciente con el llamado «cerebro dividido» en que los hemisferios cerebrales han sido separados (por la sección quirúrgica del cuerpo calloso y la comisura anterior) con el fin de controlar crisis epilépticas crónicas. Los pacientes con el cerebro dividido parecen tener dos yos conscientes independientes. Como el hemisferio no dominante (habitualmente el derecho) es «mudo», algunos podrían poner que sólo el hemisferio dominante (izquierdo) que «habla» es consciente. Sin embargo, como veremos a continuación, al forzar elecciones conductuales que se basan en información sólo accesible al hemisferio derecho, es posible identificar una amplia gama de funciones cognitivas que están mediadas exclusivamente por el hemisferio derecho.

La consciencia y los flujos de procesamiento sensitivo no están distribuidos de forma simétrica en los dos hemisferios cerebrales

Aunque es probable que en la mayoría de los mamíferos existan algunas asimetrías del procesamiento sensitivo

entre los hemisferios cerebrales, esta asimetría está acentuada en los seres humanos por nuestra dependencia de la conducta *simbólica* compleja. El lenguaje, las matemáticas y la lectura de partituras musicales son ejemplos evidentes del uso de símbolos, pero la representación simbólica es un componente importante de casi toda la conducta humana. Sin embargo, en la mayoría de las actividades participan en cierta medida los dos hemisferios. Incluso en el habla toman parte ambos hemisferios. El hemisferio dominante (habitualmente el izquierdo) se ocupa más del significado de las palabras, mientras que el hemisferio no dominante se ocupa más de las inflexiones del tono, los gestos emocionales y la expresión facial (véase Capítulo 59).

La importancia del hemisferio no dominante en el análisis del espacio se pone de manifiesto por su papel crucial en la atención. La lesión del lóbulo parietal inferior izquierdo solamente produce un grado pequeño de agnosia sensitiva del lado derecho del espacio. Sin embargo, cuando está lesionado el parietal derecho, la agnosia sensitiva es mucho mayor. Como veremos en el Capítulo 20, los pacientes con estas lesiones pueden ser incapaces de reconocer la existencia del espacio contralateral y negar que sus extremidades izquierdas les pertenezcan. En los casos extremos, los pacientes pueden no captar que sus extremidades izquierdas están paralizadas y negarán estar enfermos, incluso cuando son incapaces de sentarse en la cama sin ayuda.

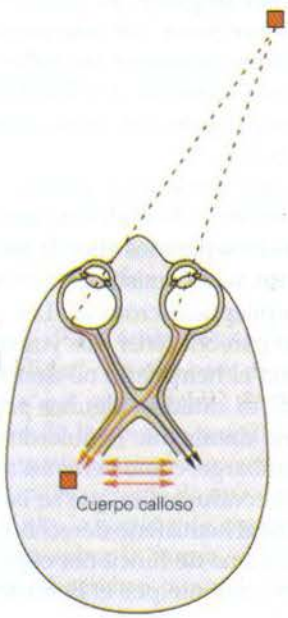


Figura 19-13. Una imagen del campo visual derecho estimula la retina temporal izquierda y la retina nasal derecha. Como las señales de la retina nasal se transmiten al lado opuesto y las de la retina temporal al mismo lado (como se ve aquí en una visión del encéfalo desde arriba), la información de la parte derecha del campo visual se dirige al hemisferio izquierdo, aunque puede alcanzar secundariamente el hemisferio derecho si el cuerpo calloso está intacto. (Adaptado de Sperry, 1968.)

La diferenciación funcional de los dos hemisferios también es evidente en el movimiento. A diferencia de la conducta de otros animales, buena parte de la conducta humana consiste en actos motores cuyo objetivo no siempre es inmediatamente evidente en cada acto. Cuando un mono está sediento corre a un arroyo, coloca su cara cerca del agua y salpica o eleva agua a su boca. Un ser humano puede dirigirse a una habitación concreta de la casa, abrir un armario, abrir el grifo, llenar el vaso y levantarlo para beber. Ninguna parte de la conducta, excepto la última (levantar el vaso) está relacionada de forma inmediata con el beber. Todas las restantes acciones son actos motores aprendidos que podrían realizarse para muchos otros propósitos (por ejemplo, abrir una lata, encender la cocina, encender las luces de un automóvil o abrir una puerta).

El hemisferio dominante, por lo tanto, desempeña una función importante en coordinar y organizar acciones que *en conjunto* constituyen una conducta intencionada. La lesión de la parte posterior del área 5 del lóbulo parietal del hemisferio dominante altera el rendimiento de respuestas motoras aprendidas (apraxia) hasta un grado mucho mayor que la lesión similar del hemisferio no dominante. De forma análoga, las lesiones de las porciones frontales del hemisferio dominante pueden causar una incapacidad para realizar con cualquiera de las manos movimientos finos aprendidos.

Casi todas las personas diestras tienen el habla en el hemisferio derecho[1]. De forma sorprendente, aunque la mayoría de los zurdos tienen también el lenguaje en el hemisferio izquierdo, el 25 % lo tiene en el hemisferio derecho. Roger Sperry, Michael Gazzaniga y Joseph Bogen, empleando un taquistoscopio, demostraron la independencia de la visión y el lenguaje presentando estímulos visuales al campo visual derecho o izquierdo de sujetos con el cerebro dividido. Los estímulos visuales del taquistoscopio sólo se proyectan al hemisferio opuesto de los pacientes con el cerebro dividido porque, en ausencia de las fibras callosas, la información visual presentada fugazmente es incapaz de acceder al hemisferio del mismo lado (Fig. 19-13).

[1] Esta distinción hemisférica se puso de manifiesto con el test de Wada. El test de Wada se emplea para determinar el hemisferio dominante para las funciones del lenguaje con el fin de evitar procedimientos neuroquirúrgicos que pudieran destruir la capacidad de lenguaje. En esta prueba, se dice al paciente que cuente en alto o hable. Mientras tanto se inyecta Amytal (amobarbital) un barbitúrico de acción rápida, en la arteria carótida interna izquierda o derecha. El fármaco es transportado de forma preferente al hemisferio homolateral a la inyección y produce una breve disfunción de ese hemisferio. Cuando se afecta el hemisferio dominante para el habla, el paciente deja de hablar y no responde a la orden de seguir haciéndolo.

Cuando se presentaba a un sujeto con el cerebro dividido una manzana en el campo visual derecho y se le preguntaba qué veía, decía, «manzana», lo que no resulta sorprendente. Cuando se presentaba la manzana en el campo visual izquierdo, el paciente negaba haber visto algo o si se le incitaba a dar una respuesta, trataba de adivinar o fabulaba. Este fracaso no se debe a que el hemisferio derecho sea ciego o incapaz de recordar un estímulo simple. El paciente podía identificar con facilidad el objeto con la mano izquierda si podía señalar hacia él y, empleando indicios táctiles, diferenciarlo de otros presentados bajo una cubierta (Fig. 19-14). Por tanto, cuando los estímulos visuales se limitaban al hemisferio derecho, el paciente no podía *nombrar* lo que veía, pero sí que le era posible identificarlo por medios no verbales. Esta anomia sugiere que aunque el hemisferio derecho no puede hablar, puede de hecho percibir, aprender, recordar y emitir órdenes para tareas motoras.

Sin embargo, el hemisferio derecho puede tener una comprensión primitiva del lenguaje. Por ejemplo, muchas palabras proyectadas sólo sobre el hemisferio derecho pueden ser leídas y comprendidas. Cuando se presentaban las letras P-E-R-R-O en forma de destellos al hemisferio derecho (campo visual izquierdo) de pacientes con el cerebro dividido, los sujetos elegían la figura de un perro con la mano izquierda. La *aferencia* verbal más complicada al hemisferio derecho, como las órdenes, era escasamente comprendida. Por ello, aunque el hemisferio derecho parece casi totalmente incapaz de hablar, es capaz de entender un lenguaje muy simple.

Sin embargo, el hemisferio derecho no es simplemente una copia del hemisferio izquierdo sin capacidad verbal. En ciertas tareas perceptivas el hemisferio derecho supera al izquierdo. Por ejemplo, en una tarea de diseñar con bloques en la cual era necesario unir piezas de madera coloreadas para formar un patrón, los pacientes con el cerebro dividido tenían mejores resultados con la mano izquierda que con la derecha. Así, como se ha señalado anteriormente, el hemisferio sin lenguaje es superior en problemas de percepción espacial.

En el cerebro normal, existe una comunicación entre los dos hemisferios a través de las comisuras, y esta interacción puede ser esencial para ciertas funciones controladas por un hemisferio. De hecho, existen pruebas de que la capacidad de un hemisferio de realizar una determinada tarea se pueden *deteriorar* después de la comisurotomía. Por ejemplo, Gazzaniga describió un paciente que podía discriminar la forma detallada de figuras de alambre con cada una de sus manos antes de la cirugía de división del cerebro. Incluso aunque las pruebas experimentales indican que esta tarea puede estar gobernada fundamentalmente por el hemisferio derecho, después de la intervención el paciente era incapaz de realizar la tarea con ninguna de las manos, lo que sugiere que para este cometido es necesaria la interacción entre los dos hemisferios. Así, a pesar de las espectaculares diferencias entre las capacidades de los hemisferios aislados, cuando están interconectados parecen ayudarse en diversas tareas, tanto verbales como no verbales.

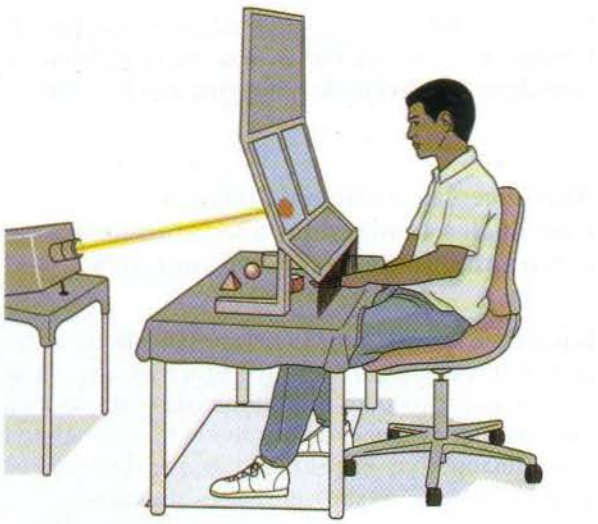


Figura 19-14. Un experimento examina funciones independientes de los hemisferios cereberales derecho e izquierdo. La mirada de un sujeto comisurotomizado se fija entre dos pantallas. Se proyectan en breves destellos imágenes u objetos sobre una de las pantallas, una en la parte izquierda del campo visual del sujeto y otra en la parte derecha. Se pide al sujeto que nombre lo que vio. El sujeto puede identificar una imagen bien verbalmente o bien tocando objetos escondidos detrás de la pantalla y señalando el que ha sido representado en la pantalla en forma de palabra o como imagen. (Adaptado de Sperry, 1968.)

Resumen

El análisis neurobiológico de los procesos cognitivos indica que incluso las funciones más complejas del cerebro están localizadas en combinaciones específicas de regiones. La localización tiene gran importancia clínica y explica por qué ciertos síndromes son característicos de enfermedad en determinadas regiones del cerebro. Sin embargo, la cuestión respecto a si la función es una propiedad localizada o una propiedad de conjunto del sistema nervioso parece ser un problema dialéctico.

Ninguna parte del sistema nervioso funciona de la misma manera sola que cuando lo hace concertadamente con otras partes. Cuando se elimina parte del cerebro en un estudio de lesiones, el comportamiento ulterior del animal es más un reflejo del ajuste de las capacidades de lo que queda de cerebro que de las capacidades de la parte de cerebro que se ha eliminado. Es improbable por lo tanto que se comprenda la base nerviosa de cualquier

función cognitiva —pensamiento, memoria, percepción y lenguaje— centrándose en una región del cerebro sin considerar la relación de esa región con las demás.

Apéndice: las técnicas de imagen funcionales suministran una información excepcional sobre la función cognitiva

Muchas de las nuevas e interesantes perspectivas respecto al funcionamiento cognitivo proceden del desarrollo en el transcurso de los dos últimos decenios de métodos para obtener imágenes de la actividad funcional del cerebro humano vivo. El resultado es que disponemos por primera vez de medios eficientes de abordar muchas cuestiones centrales en el estudio de la cognición humana: ¿Cómo se localiza en el mapa cerebral la *aferencia* sensitiva y cómo se construye una representación sensitiva compleja? ¿De qué forma interaccionan las representaciones sensitivas y motoras para guiar las acciones motoras? ¿Cómo están organizadas funciones cognitivas complejas como la memoria, el lenguaje y las emociones? Las técnicas de imagen cerebral nos permiten explorar estas cuestiones al nivel de grandes grupos neuronales, redes y sistemas en cerebros vivos activos. Por lo tanto, las técnicas de imagen examinan la forma en que los sistemas funcionales se encarnan en la estructura física del cerebro.

Como hemos visto en el Capítulo 18, la *aferencia* sensitiva primaria y la producción motora final se transmiten en vías organizadas topográficamente, de forma que constituyen mapas topográficos tanto de la superficie receptora como de los músculos para el movimiento. Las técnicas modernas de imagen han mejorado de forma significativa la precisión con que se localizan en el cerebro humano normal estos mapas. Antes de la introducción de estas técnicas, nos limitábamos a localizar funciones por inferencias extraídas de observaciones clínicas de pacientes con lesiones cerebrales (y de estudios funcionales paralelos en el cerebro de los primates). Ahora es posible examinar las funciones de diferentes regiones del cerebro humano normal con diversas técnicas de imagen.

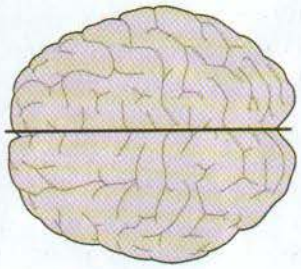
Las imágenes tridimensionales del cerebro comenzaron con la *tomografía computarizada de rayos X* (TC) y la *imagen por resonancia magnética* (RM) en las décadas de los años 70 y 80. Estos dos métodos se utilizan aún con profusión como medios diagnósticos. La TC y la RM ofrecen imágenes tridimensionales detalladas del cerebro en el paciente vivo, pero son estáticas. La TC emplea un tubo de rayos X que emite un fino haz de rayos X y que rota en torno a la cabeza del sujeto. En posición opuesta al tubo están situados numerosos detectores de rayos X que detectan los rayos que atraviesan la cabeza del sujeto y salen por el otro lado. La TC detecta diferentes estructuras encefálicas de distinta densidad y que por lo tanto atenúan en diferente medida el paso de los rayos X. Dado que el tubo tiene un cierto número de detectores y gira en torno a la cabeza del sujeto, la exploración obtiene información de muchas posiciones de la cabeza y, en consecuencia, reconstruye una imagen tridimensional del encéfalo empleando técnicas matemáticas que sacan partido del hecho de que el fino haz de rayos atraviesa la cabeza en muchos ángulos diferentes.

La RM ofrece imágenes del cerebro con mayor detalle anatómico (Figs. 19-15, 19-16 y 19-17). La RM genera imágenes como resultado de los efectos de la variación de potentes campos magnéticos aplicados al tejido cerebral. Cuando se colocan en un campo magnético, se puede hacer resonar a los núcleos de ciertos átomos, por ejemplo los átomos de hidrógeno (protones), aplicándoles un pulso de radiofrecuencia.

Se pueden obtener imágenes de distintas estructuras cerebrales porque los protones tienen propiedades diferentes; por ejemplo, los protones de la grasa difieren de los protones del agua. Además se pueden diferenciar los protones de diferentes estructuras basándose en dos parámetros de relajación, T_1 y T_2, asociados a conductas distintas de los protones después de un pulso de radiofrecuencia. Por ello, la resonancia de los protones es diferente en la grasa y el agua, y también depende de si el agua es intracelular o extracelular, está en la sangre o en el líquido cefalorraquídeo. El resultado es que es posible diferenciar con una gran nitidez la sustancia gris de la sustancia blanca, así como el líquido cefalorraquídeo. También se pueden obtener imágenes de ciertas propiedades físicas del tejido. Por ejemplo, las imágenes ponderadas por difusión muestran iones hidrógeno libres que se difunden de forma anormal en el agua e iones que penetran en neuronas lesionadas tras la isquemia o la hipoxia. En la actualidad se está desarrollando esta técnica como una forma precisa de evaluar la progresión de los daños en el ictus.

Empleando detectores sensibles a las radiofrecuencias emitidas por los núcleos oscilantes del hidrógeno y las técnicas de computación que se habían desarrollado previamente para la TC, se pueden obtener imágenes de notable resolución del cerebro humano vivo. A diferencia de las tomografías computarizadas radiológicas, las imágenes de RM se pueden obtener desde *cualquier* ángulo que se desee. Por ejemplo, es posible obtener imágenes de RM del cerebro vivo en cualquier plano —coronal, sagital u horizontal— a cualquier nivel. La consecuencia es que se puede estudiar cualquier estructura profunda con parámetros de imagen óptimos para su visualización.

La resolución de la RM habitual es aproximadamente de 1 mm. La resolución se define fundamentalmente por la potencia del campo magnético y en parte por la técnica de pulso de la RM. Hasta hace poco se lograban potencias magnéticas de 1.5 tesla. En la actualidad se empiezan a emplear potencias de hasta 4 tesla, y logran imágenes con una resolución inferior a 1 mm.



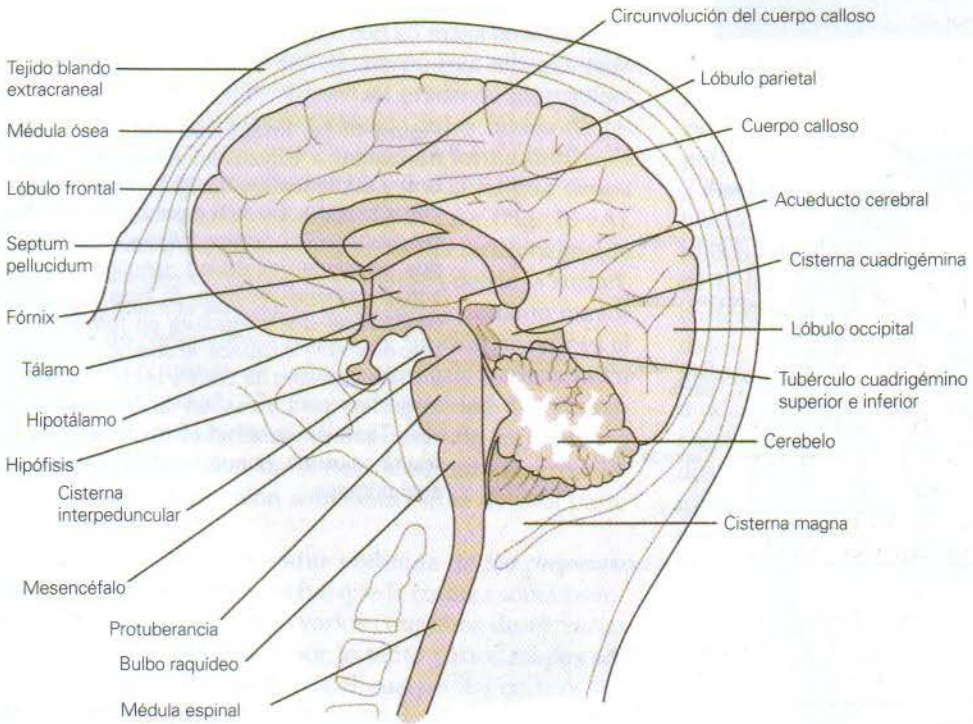
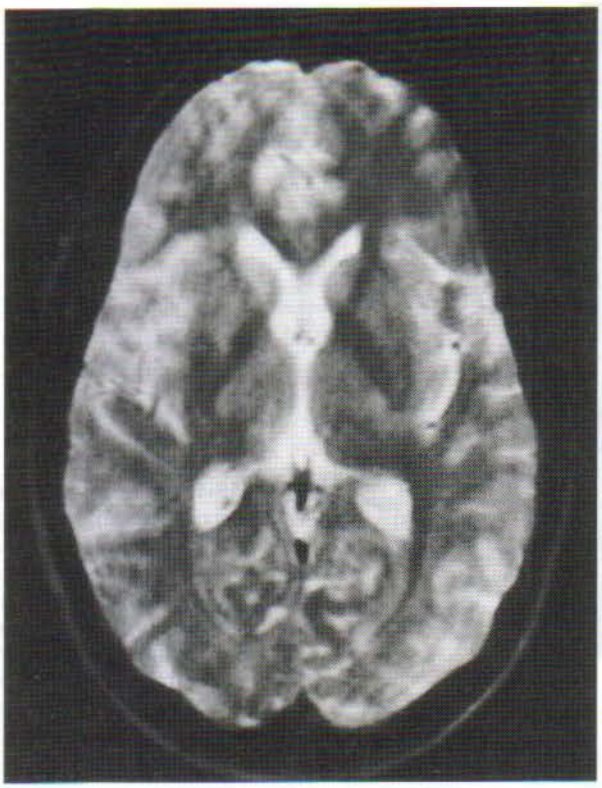
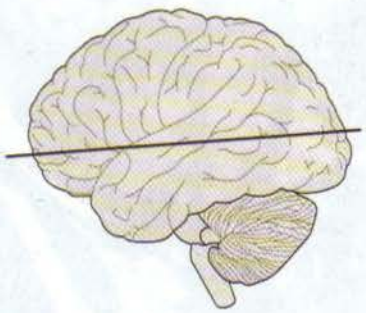


Figura 19-15. Esta imagen por RM de un corte sagital y medio a través de los hemisferios cerebrales, el cuerpo calloso, el tronco encefálico y la médula espinal revela todas las regiones importantes del sistema nervioso central, así como componentes del sistema ventricular. Aunque en la RM no se ve el hueso denso, sí se ve la médula ósea. El diagrama muestra los detalles visibles en la RM. La circunvolución del cuerpo calloso, una circunvolución destacada de la superficie interna, está situada por encima del cuerpo calloso y el fórnix. Estas tres estructuras tienen forma de C. La circunvolución del cuerpo calloso y el fórnix forman parte del sistema límbico. El cuerpo calloso contiene los axones de las neuronas que conectan entre sí las dos mitades de la corteza cerebral. El fórnix se incurva en torno a la parte dorsal del tálamo, un componente importante del diencéfalo. El otro componente principal del diencéfalo, el hipotálamo, puede verse en posición ventral al tálamo. También son claramente visibles los dos lóbulos de la hipófisis. El lóbulo posterior se distingue del anterior por la presencia de hormona antidiurética en los terminales de las células neurosecretoras, que produce una intensa señal en la RM. El plano de la imagen corta a través del tercer ventrículo. Puede verse el acueducto de Silvio conectando el tercer y el cuarto ventrículos.





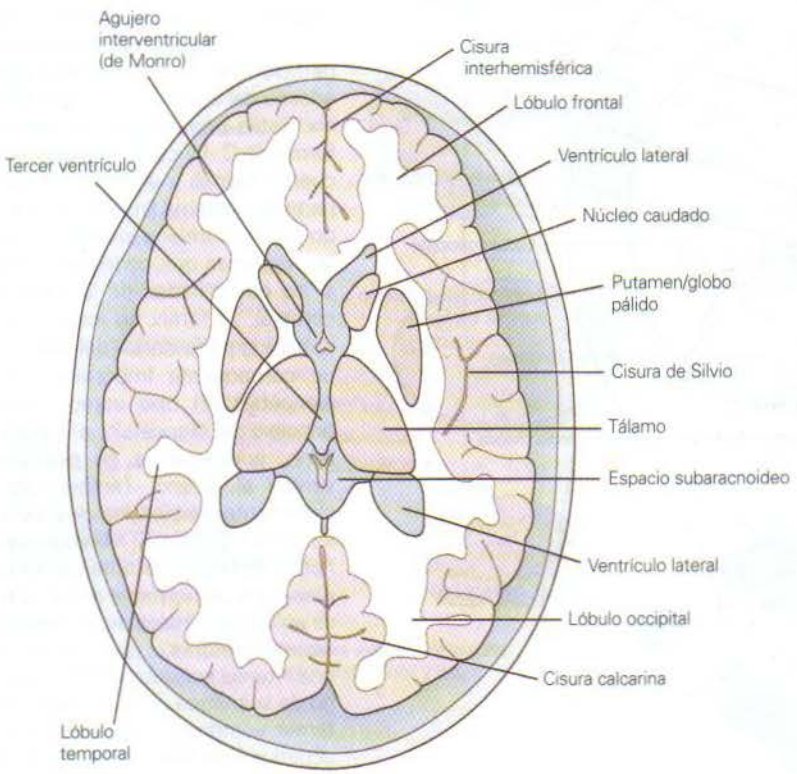


Figura 19-16. Imagen de RM de un corte horizontal a través del hemisferio cerebral y el diencéfalo. La RM muestra determinados aspectos de la organización nuclear del tálamo. El núcleo caudado y el putamen, dos componentes de los ganglios basales, son claramente visibles. Si bien el núcleo caudado es una estructura en forma de C, sólo es visible la cabeza; el cuerpo queda por encima del plano de corte y la cola es demasiado fina para verse en las imágenes de RM. También se ve en el lóbulo occipital la cisura calcarina, donde radica la corteza visual primaria.

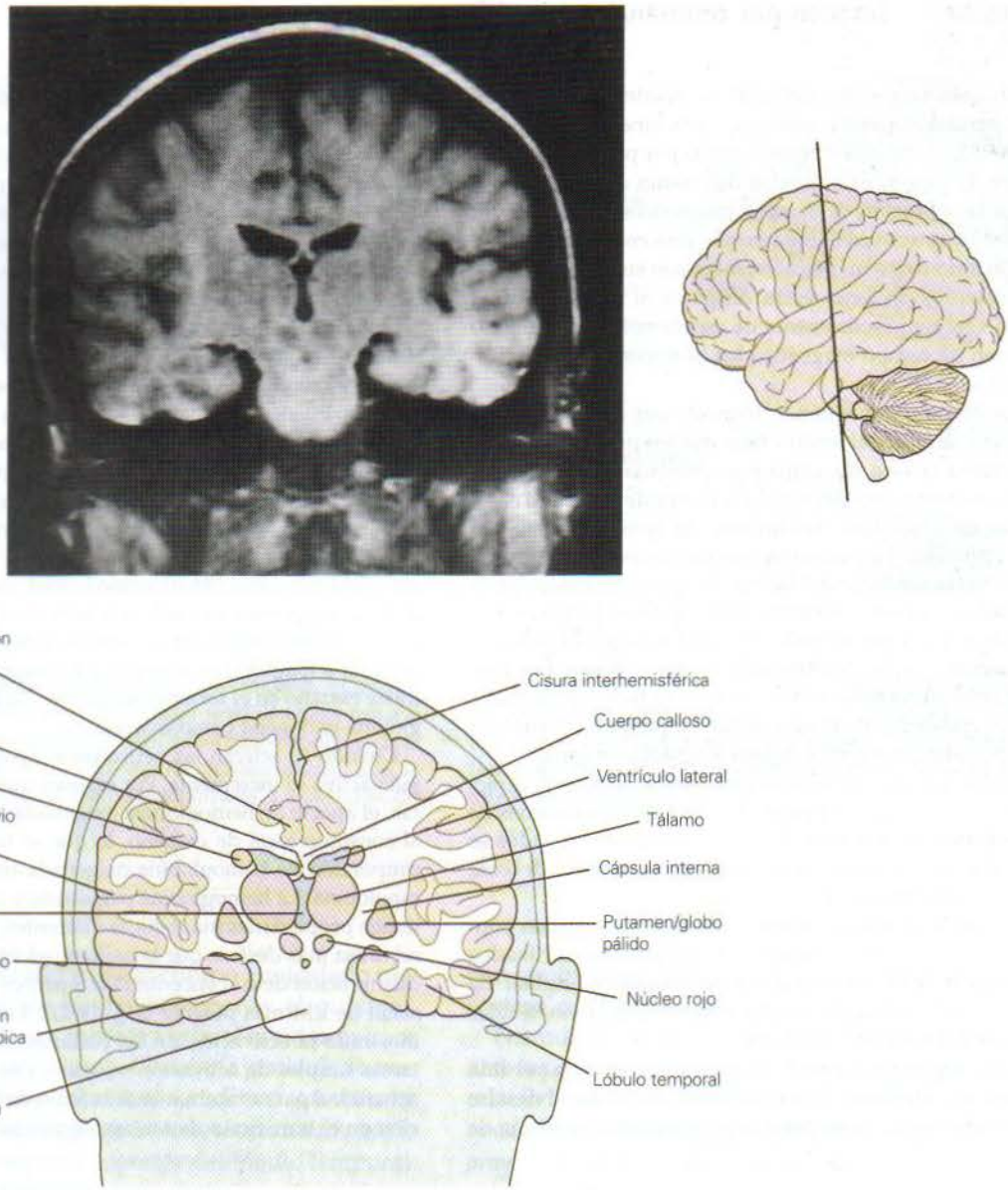


Figura 19-17. Imagen de RM de un corte coronal a través del hemisferio cerebral y el diencéfalo. La imagen muestra muchas de las estructuras que se muestran en corte horizontal en la Figura 19-16. Además, se ve la formación del hipocampo, lugar frecuente de crisis epilépticas. Otras dos características esenciales de la estructura interna del encéfalo son también visibles en este corte y en la Figura 19-16: el *tercer ventrículo,* que separa las dos mitades del tálamo, y la *cápsula interna,* que separa el tálamo de componentes de los ganglios basales. En el corte horizontal la cápsula interna parece una punta de flecha, con su punta, la rodilla, flanqueada por los brazo anterior y posterior. La lesión de esta región resulta con frecuencia devastadora, porque los axones que descienden de las regiones motoras de la corteza forman un haz de fibras relativamente compacto en esta zona. La obstrucción del aporte vascular de la cápsula interna, una forma común de ictus, puede tener como consecuencia la parálisis del lado opuesto del cuerpo. Los axones sensitivos ascendentes y motores descendentes discurren por el brazo posterior de la cápsula interna.

Recuadro 19-3. Imagen por resonancia magnética

Las propiedades magnéticas del tejido se pueden emplear para obtener información sobre la estructura y la función del cerebro vivo. En la RM, las señales son producidas por protones del tejido cerebral. El protón es el núcleo del átomo de hidrógeno y responde a la aplicación de campos magnéticos emitiendo ondas de radio características. Cada protón gira en torno a su propio eje, actuando como un pequeño imán con su propio dipolo. Normalmente, los protones están dirigidos al azar, de forma que el tejido carece prácticamente de dipolo neto, pero cuando se colocan en un campo magnético los protones se alinean (Figura 19-18).

Un segundo campo magnético, formado por un pulso de radiofrecuencia, se aplica al tejido y hace que los protones se bamboleen en torno a su eje, de forma muy parecida a como lo hace una peonza en torno a su eje cuando la fuerza de gravedad compite con su rotación. Este movimiento de bamboleo recibe el nombre de *precesión*. La precesión crea un campo magnético giratorio que varía a lo largo del tiempo, lo que de acuerdo con la ley de Faraday crea una corriente eléctrica. En el fondo es esta corriente eléctrica lo que se mide en la RM. Cuando el pulso de radiofrecuencia cesa, los protones del tejido se relajan. Los protones que estaban rotando juntos comienzan a desincronizarse entre sí; su precesión va siendo menos importante, y sus ejes terminan por alinearse con el campo magnético original.

La RM mide las tasas de los dos procesos de relajación caracterizados por constantes de tiempo T_1 y T_2. Estas alteraciones de los tejidos tienen lugar a medida que los protones excitados se relajan de nuevo a su estado de menor energía después del cese del pulso de radiofrecuencia.

El componente de relajación que se resalta en la imagen ponderada en T_1 es el «enderezamiento» de los protones inclinados a medida que se realinean con el campo magnético original. La velocidad de esta relajación resulta influida por las moléculas no excitadas del tejido de alrededor.

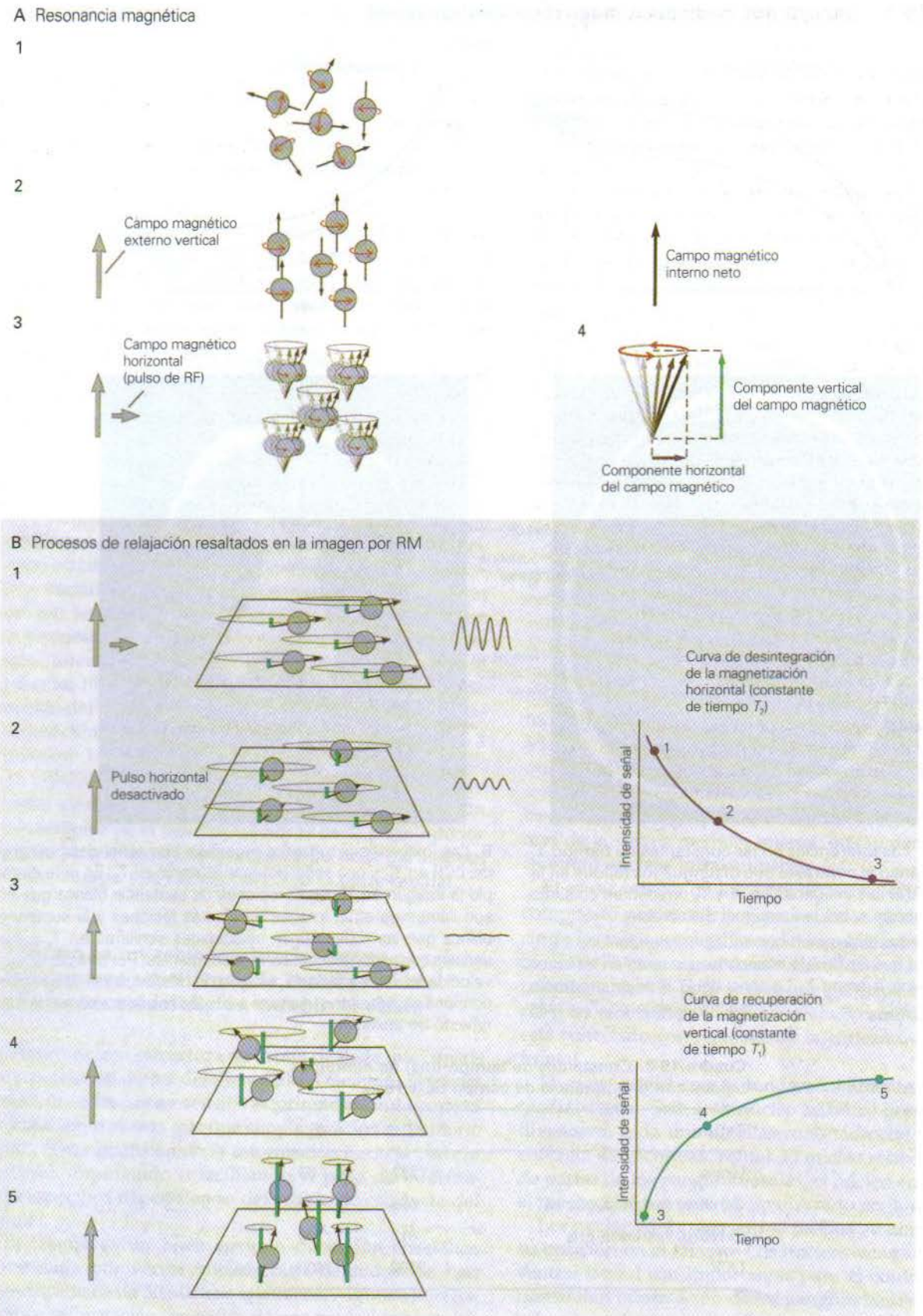
En la imagen ponderada en T_2 se hace hincapié en la pérdida de sincronía o el «desfase» de los protones que giran. El desfase es relativamente rápido y se debe en gran medida a la cesión de energía a los núcleos que giran en la vecindad (también influyen en ella factores como la calidad de los imanes empleados). Los protones tienen tasas diferentes de relajación, y las consiguientes constantes de tiempo T_1 y T_2, dependiendo de si están incluidos en grasa, líquido cefalorraquídeo, sustancia blanca, etc. (Cuadro 19-2). Las señales que se esperan de los protones en diferentes medios tisulares se pueden comparar con imágenes de RM calibradas (Fig. 19-19).

Uno de los avances más importantes en la resonancia magnética es la capacidad de localizar la señal en el volumen tridimensional del cerebro. Esto se logra mediante el empleo de gradientes magnéticos, unos campos magnéticos en los que la fuerza del campo varía gradualmente a lo largo de un eje. La aplicación de gradientes a lo largo de tres ejes subdivide el tejido: un gradiente magnético se emplea para excitar una única «rodaja» del cerebro del sujeto, dos gradientes más dividen la rodaja en filas y columnas (Fig. 19-20).

La RM funcional (RMf), como la PET, es sensible al aumento de flujo sanguíneo asociado a la actividad nerviosa. Sin embargo, esta técnica posee varias ventajas sobre la PET. Su resolución espacial y temporal es superior y no requiere inyección de contraste extraño en el torrente sanguíneo (la RMf emplea la hemoglobina endógena como marcador).

Cuando se activan las neuronas el aporte sanguíneo a la región activa se incrementa. Por razones que todavía no están claras, el aporte de hemoglobina oxigenada a la región es superior al consumo local de oxígeno, lo que se traduce en una mayor proporción de hemoglobina oxigenada respecto a la desoxihemoglobina. La hemoglobina oxigenada y la desoxihemoglobina tienen propiedades magnéticas diferentes. La desoxihemoglobina causa más desfase que la oxihemoglobina, de forma que una disminución de su concentración provoca menos desfase y una señal de RM más potente (Fig. 19-21). La RM funcional ha demostrado la activación de las cortezas sensitivas primarias en tareas simples de activación sensitiva y se puede emplear en la actualidad para examinar la activación de las cortezas de asociación en el transcurso de tareas cognitivas.

Figura 19-18. (Enfrente). **La señal de resonancia magnética.** **A.** En el tejido no perturbado los protones giran en torno a sus ejes, creando campos magnéticos individuales de direcciones repartidas al azar **(1)**. Cuando se aplica un campo magnético vertical al tejido, los protones se alinean con él para crear un campo magnético neto que también es vertical y difícil de detectar **(2)**. Cuando se aplica un pulso de radiofrecuencia en una segunda dirección (horizontal) los protones se balancean, o experimentan precesión, en torno a sus ejes verticales **(3)**. Esto crea un campo magnético que varía en el tiempo y que genera una corriente eléctrica que en último término se mide en la imagen por RM. El campo magnético neto se puede dividir en un componente vertical y un componente horizontal **(4)**. La imagen por RM mide las variaciones de estos dos componentes cuando los protones responden a los campos magnéticos aplicados y a los pulsos de radiofrecuencia. **B.** Una secuencia típica de RM comienza colocando al sujeto en un campo magnético vertical. Con los protones alineados verticalmente, se aplica un pulso de radiofrecuencia para inclinar los protones de forma que giren sincrónicamente, o «en fase», entre sí **(1)**. El pulso horizontal se desactiva **(2)** y los protones en rotación comienzan a salir de la sincronización —se «desfasan» (**gráfico de la parte superior derecha**)—. El desfase es relativamente rápido e induce una pérdida de la magnetización horizontal y un debilitamiento de la señal de desfase en el campo horizontal. La constante de tiempo de esta desintegración es T_2. Después de suprimir el pulso horizontal los protones se realinean con el campo magnético vertical, con restablecimiento de la magnetización vertical **(3-5)**. Este «enderezamiento» de los protones es más lento que el desfase (**gráfico de la parte inferior derecha**) y se mide de forma indirecta. La constante de tiempo de la recuperación de la magnetización vertical es T_1.


A Resonancia magnética
1
2
Campo magnético externo vertical
3
Campo magnético horizontal (pulso de RF)
Campo magnético interno neto
4
Componente vertical del campo magnético
Componente horizontal del campo magnético
B Procesos de relajación resaltados en la imagen por RM
1
2
Pulso horizontal desactivado
3
4
5
Curva de desintegración de la magnetización horizontal (constante de tiempo T_2)
Intensidad de señal
Tiempo
Curva de recuperación de la magnetización vertical (constante de tiempo T_1)
Intensidad de señal
Tiempo

(continúa)

Recuadro 19-3. Imagen por resonancia magnética (*continuación*)

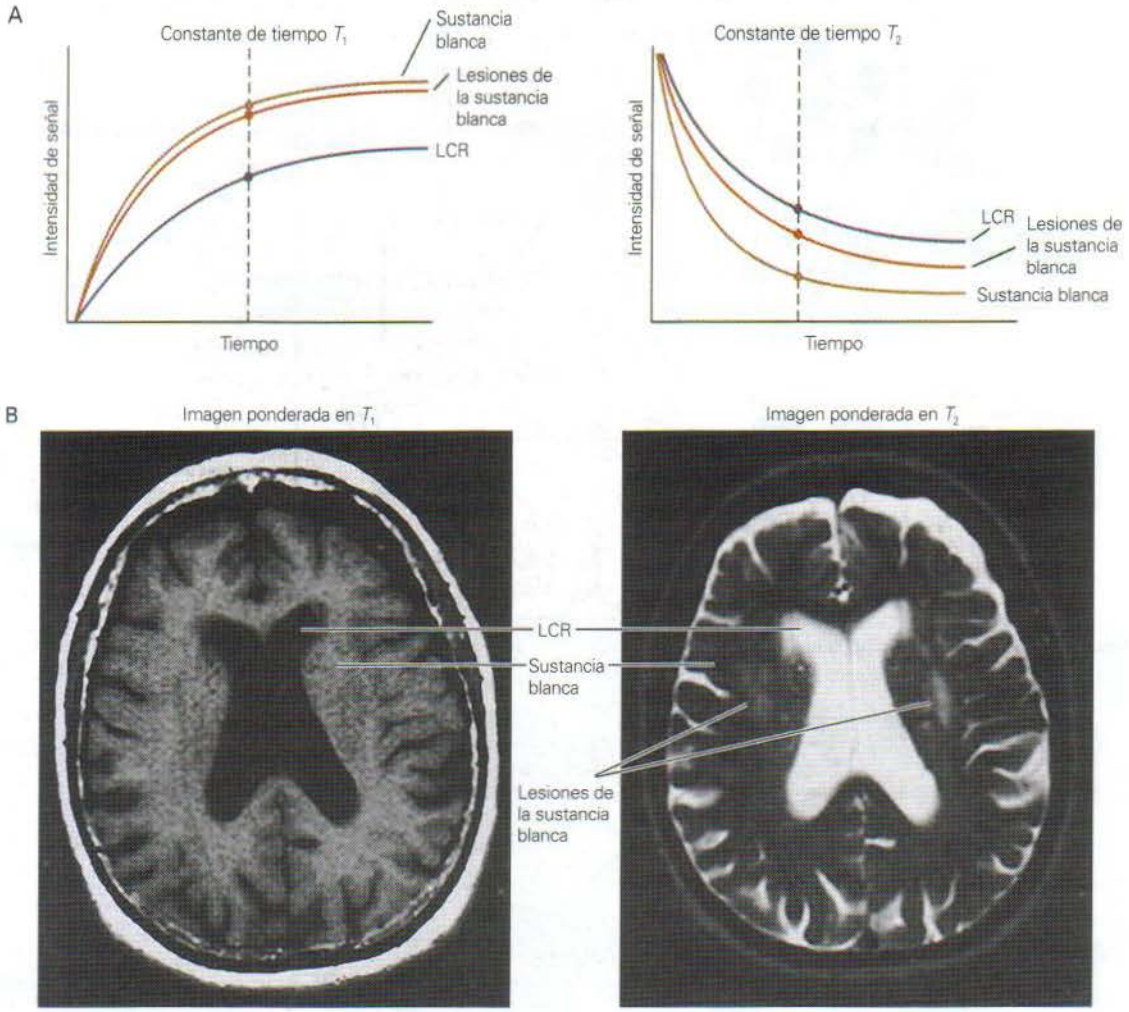


Figura 19-19. Las diferencias en las constantes de tiempo T_1 y T_2 proporcionan el contraste que distingue los tejidos en la imagen por RM. Las imágenes en T_1 y T_2 ofrecen en conjunto diversa información sobre la estructura del cerebro.

A. Las velocidades de relajación del líquido cefalorraquídeo (LCR) son más lentas que las de la sustancia blanca tanto en las constantes de tiempo T_1 como T_2. La señal del LCR en un momento dado es más débil que la de la sustancia blanca en T_1 y más fuerte en T_2.

B. Las imágenes resultantes muestran una señal débil (**negra**) del LCR en T_1, y una señal potente (**blanca**) en T_2. En este ejemplo la imagen en T_2 revela lesiones de sustancia blanca que no son llamativas en la imagen en T_1. Las lesiones y la sustancia blanca que las rodea tienen velocidades similares en T_1 y sus señales correspondientes son indistinguibles. Por otra parte, sus velocidades de relejación T_2 están más diferenciadas, lo que proporciona el contraste suficiente a sus lesiones para poner de manifiesto las lesiones.

Cuadro 19-2. Constantes de tiempo (ms) de diferentes tejidos con una potencia de campo de 1 Tesla

Tejido	T_1	T_2
Grasa	241	85
Cerebro, sustancia blanca	683	90
Cerebro, sustancia gris	813	100
LCR	2500	1400

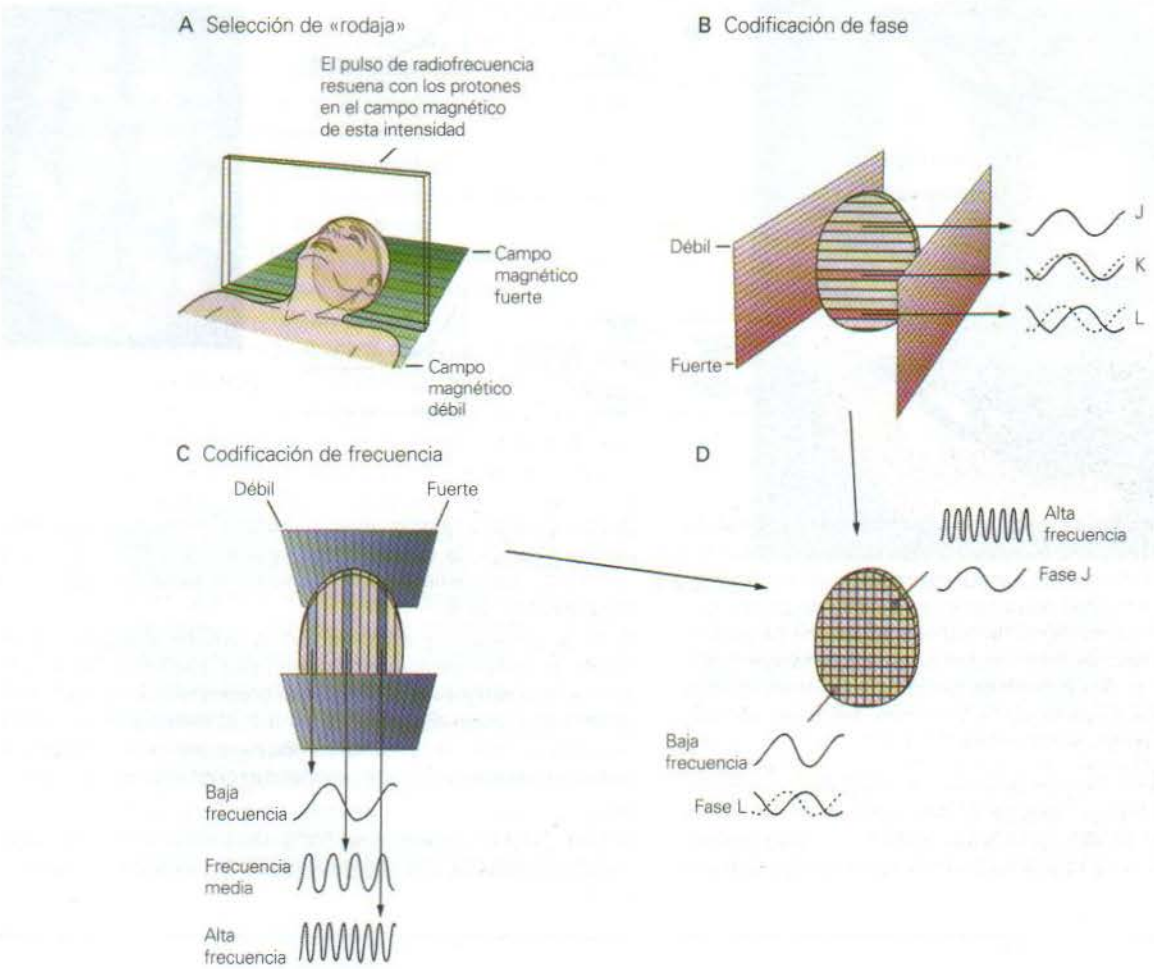


Figura 19-20. Codificación tridimensional de la señal de RM. Las señales emitidas a partir de un volumen tridimensional se codifican excitando primero una única «rodaja» de tejido, y después aplicando dos gradientes diferentes para dividirla en filas y columnas de pixels. Un paciente se coloca en un campo magnético cuya intensidad es gradual a lo largo de un eje. (Cuando se realiza una RM se coloca al paciente en una estructura análoga a un tubo rodeada de bobinas magnéticas, pero en aras de la simplicidad aquí se representan como planos.) Este gradiente divide eficazmente el tejido en «rodajas». Se selecciona un determinado corte o rodaja empleando un pulso de radiofrecuencia específico para excitar o «inclinar» los protones en el campo magnético deseado (**A**). Después se subdivide en filas graduando la intensidad del campo magnético a lo largo de un segundo eje. Los protones de cada fila estarán en un lugar diferente o fase en su rotación de precesión. Cuando se desconecta el segundo campo cada fila mantiene su fase peculiar (**B**). La rodaja se subdivide aún más en columnas graduando los campos magnéticos verticales de forma que los protones de cada columna tengan su precesión a una frecuencia diferente (**C**). Con esta codificación, cada pixel de un corte tendrá una señal única (**D**); una operación matemática denominada transformada de Fourier identifica la señal que procede de cada pixel.

(continúa)

Recuadro 19-3. Imagen por resonancia magnética (*continuación*)

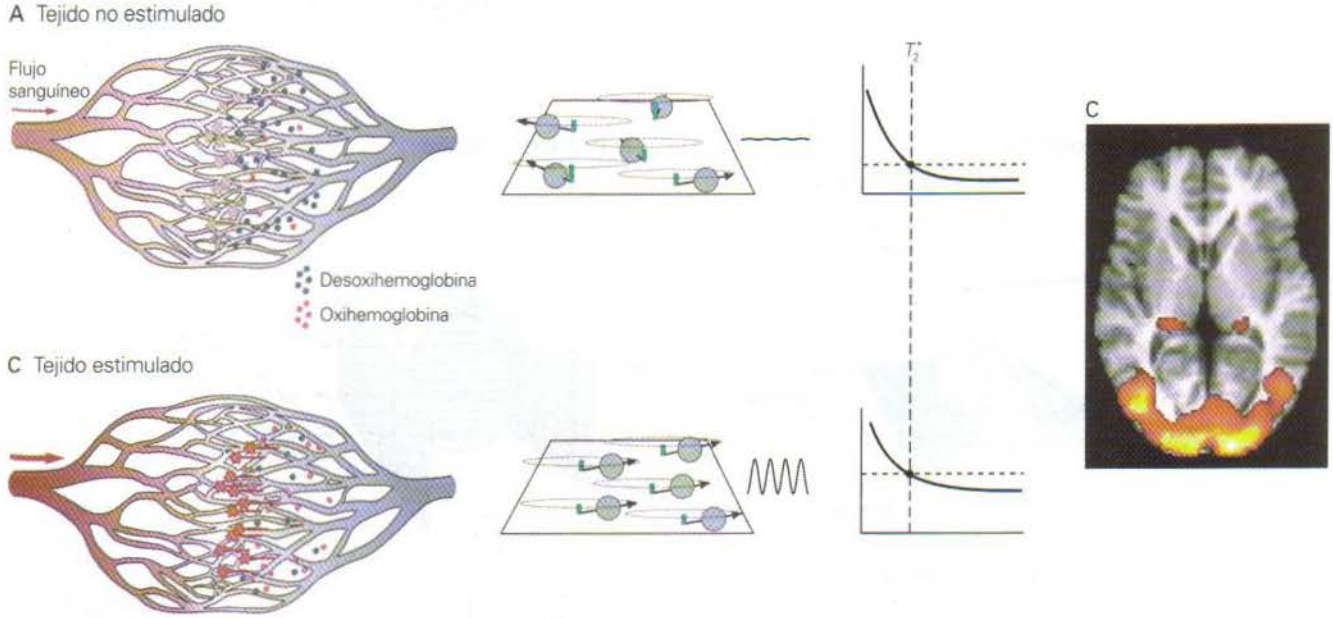


Figura 19-21. Estudio de resonancia magnética funcional de la corteza visual. La RM funcional (RMF) localiza la actividad nerviosa examinando el flujo sanguíneo regional en el cerebro. En una región de actividad neuronal, el suministro de sangre oxigenada es superior al consumo, lo que se traduce en una proporción superior a la normal entre sangre oxigenada y sangre desoxigenada. Como las dos formas de hemoglobina tienen efectos diferentes sobre el desfase de los protones, producen señales de resonancia magnética diferentes.

A. En una situación sin estimulación, la información visual se mantiene en un mínimo. Existe poca activación de las neuronas; el flujo sanguíneo no está aumentado, y una proporción relativamente elevada de la hemoglobina está en forma desoxi. Como la desoxihemoglobina promueve un desfase eficiente de los protones en rotación, la curva T_2^* que caracteriza la RMF tiene una pendiente relativamente pronunciada y la señal de resonancia magnética es débil.

B. En la situación de estimulación se expone al paciente a un patrón de tablero de ajedrez con destellos. Las neuronas se activan; el flujo sanguíneo aumenta y la proporción de desoxihemoglobina disminuye. El resultado es que el desfase de los protones es más lento, la curva de T_2^* tiene una pendiente menor y la correspondiente imagen de resonancia magnética es más potente.

C. Una imagen muestra el aumento de la señal en la corteza visual generado por una comparación de la corteza estimulada y sin estimular.

La resonancia magnética funcional es una adaptación de la RM que registra variaciones relacionadas con la función en imágenes sucesivas

Existen varios métodos de imagen funcional por resonancia magnética (RMf), de los cuales el más importante emplea la detección del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD; *blood oxygen detection level*), un índice de actividad cerebral compuesto de unas cuantas variables, algunas de las cuales no se conocen por completo. La señal BOLD refleja variaciones del cociente entre oxihemoglobina y desoxihemoglobina, cuyos niveles pueden variar a su vez con el volumen de sangre, el flujo, el metabolismo y la perfusión.

La desoxihemoglobina es paramagnética, mientras que la hemoglobina no lo es. El aumento del flujo sanguíneo en determinadas partes del cerebro les aporta más sangre oxigenada de la que es necesaria de forma inmediata para el metabolismo local, lo que induce una disminución de la concentración de desoxihemoglobina. La consiguiente variación de las propiedades magnéticas del tejido circundante altera la intensidad de la imagen por RM. La BOLD es un método sensible de medir la actividad cortical cerebral cuya resolución espacial es considerablemente superior a la de la PET (tomografía de emisión de positrones) (Fig. 19-22). Como depende del volumen sanguíneo así como de la oxigenación, que varía de forma relativamente lenta, la resolución temporal de la BOLD es del orden de segundos.

El empleo de trazadores radiactivos proporciona imágenes de los procesos bioquímicos del cerebro vivo

La tomografía de emisión de positrones (PET, del inglés *positron emission tomography*) es un método sensible de

obtención de imágenes que se basa en la detección de cantidades minúsculas de isótopos radiactivos. Estos isótopos marcan moléculas de interés biológico emitiendo positrones. Los trazadores marcados alcanzan el cerebro después de su inyección intravenosa y permiten la obtención de imágenes de las variaciones regionales del flujo sanguíneo y de las variaciones del metabolismo de la glucosa en distintas regiones del cerebro. Estas dos medidas indican cambios de la actividad nerviosa. Además, el empleo de trazadores adecuados, como neurotransmisores marcados con radioisótopos, permite obtener imágenes de la unión o la captación de transmisores específicos (Recuadro 19-4).

Para la obtención de imágenes del metabolismo de la glucosa, se emplea el isótopo ^{18}F-desoxiglucosa (Fig. 19-24). Aunque las neuronas captan la desoxiglucosa como la glucosa, aquélla no se metaboliza. Se acumula en el interior de la célula porque es fosforilada por la hexocinasa pero no prosigue su metabolismo, y la cantidad acumulada refleja el metabolismo de la glucosa. Louis Sokoloff y sus colaboradores demostraron por primera vez que el consumo local de glucosa, medido por la acumulación de desoxiglucosa radiactiva, es un índice fidedigno de la actividad neuronal local. La mayor parte de la energía derivada de la glucosa se emplea para restablecer los gradientes de iones a través de las membranas de las neuronas que se han activado (a través de la ATPasa de Na^+-K^+). La captación de glucosa dependiente de la actividad se localiza por tanto en sinapsis que han estado activas y no en los cuerpos celulares.

La variación local del flujo sanguíneo está en relación lineal con el consumo de glucosa y por lo tanto es también un índice de la actividad neuronal local (Fig. 19-25). Se han empleado varios isótopos para obtener imágenes del flujo sanguíneo, en especial $H_2{}^{15}O$. El aumento del flujo sanguíneo, necesario para el aumento de la captación de glucosa y de O_2, no parece causado por iones o metabolitos de las neuronas activadas. Mas bien se cree que algún mediador —quizá el NO— liberado por las neuronas activas, provoca la dilatación de los vasos sanguíneos cerebrales. Es importante tener presente que la energía consumida por la actividad de las sinapsis excitadoras e inhibitorias, y por lo tanto la excitación e inhibición nerviosa, no se debe confundir con la activación o desactivación del consumo de energía cerebral. En algunas situaciones patológicas, como la isquemia, la correlación, normalmente estrecha, entre el flujo sanguíneo y el metabolismo se quiebra.

Se emplean otros radiotrazadores para marcar análogos de ligandos de receptores específicos (Figs. 19-23 y 19-26). Tres isótopos emisores de positrones son seguros. Por ejemplo, el ^{15}O tiene un período de semidesintegración de dos minutos, de forma que con los equipos modernos se pueden obtener imágenes del flujo sanguíneo regional de todo el cerebro en doce sesiones de exploración de 40 a 90 segundos con $H_2{}^{15}O$, con una dosis de

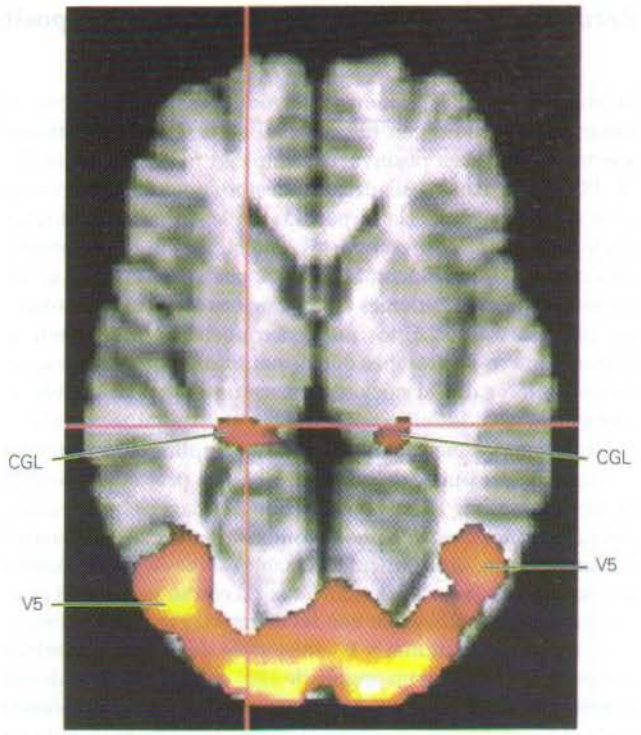


Figura 19-22. El nivel de oxígeno sanguíneo es un índice de actividad cerebral. La señal de detección del nivel de oxígeno sanguíneo (BOLD; *blood oxygen level detection)* está superpuesta a un corte transversal del encéfalo obtenido por RM anatómica a través de los ganglios basales y el tálamo. **Las áreas coloreadas** corresponden a áreas activadas por un estímulo visual, comparadas con imágenes obtenidas con los ojos cerrados. Las áreas visuales se activan bilateralmente, como el área de movimiento visual (V5) de la región occipitotemporal de la convexidad lateral del cerebro. El cuerpo geniculado lateral (**CGL**) situado detrás del tálamo también se activa bilateralmente. Las variaciones de señal en respuesta a un estímulo sensorial potente son grandes, en especial en las áreas de procesamiento inicial del sistema visual.

radiación segura y aceptable. La detección de emisión de positrones se logra con la misma sensibilidad tanto en las regiones profundas como en las zonas superficiales del cerebro. Sin embargo, el método de la PET está limitado a unos pocos centros de investigación, porque los radioisótopos de semiperíodo corto deben ser generados en un ciclotrón local.

La técnica relacionada de la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT; *single photon emission tomography*) no requiere isótopos de semiperíodo corto y por lo tanto está al alcance de muchos centros. La SPECT emplea radioisótopos que emiten radiación de un solo fotón, normalmente en forma de rayos γ (p. ej., xenón-133, yodo-123 y tecnecio-99m). El método está limitado por su resolución espacial y su sensibilidad relativamente bajas, pero puede aportar información valiosa sobre el

Recuadro 19-4. Tomografía de emisión de positrones

La imagen por PET requiere la introducción en el cerebro de sustancias marcadas con radionúclidos que emiten positrones (electrones de carga positiva). Se emplean frecuentemente ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O, y ^{13}N. La síntesis de compuestos con estos isótopos no tiene como consecuencia la pérdida de la actividad biológica; por lo tanto el $H_2{}^{15}O$ se comporta como $H_2{}^{16}O$ y la ^{18}F-desoxiglucosa como la desoxiglucosa. Los isótopos se producen en un ciclotrón acelerando protones en los núcleos de nitrógeno, oxígeno, carbono y flúor. Estos núcleos contienen normalmente el mismo número de protones que de neutrones. La incorporación de un protón extra al núcleo produce un isótopo inestable; el período de semidesintegración oscila entre minutos y horas.

Estos isótopos inestables se emplean después para sintetizar un trazador que puede detectarse cuando un protón se desdobla en dos partículas: 1) un neutrón, que permanece en el núcleo porque un núcleo estable puede contener neutrones adicionales, y 2) un positrón, una partícula inestable que se aleja del núcleo a la velocidad de la luz, disipando energía con su marcha. El positrón termina por colisionar con un electrón, y la colisión provoca la aniquilación mutua y la emisión de dos rayos γ (también llamados fotones) con un ángulo de 180° entre sí. El lugar donde se aniquila el positrón es el detectado por el equipo. La distancia entre el lugar de aniquilación y el núcleo emisor, que puede ser de varios milímetros, limita la resolución espacial del método (Fig. 19-23A).

Los equipos de PET para neuroimagen contienen una serie de detectores de rayos γ (cristales de centelleo unidos a tubos fotomultiplicadores) que rodean la cabeza del sujeto (Figura 19-23B). Los dos rayos γ emitidos por la aniquilación de un positrón y un electrón terminan por alcanzar pares de detectores de coincidencia que registrarán un fenómeno si, y sólo si, se producen dos detecciones simultáneas. La emisión se detecta a lo largo de una línea o rodaja en un plano. Se obtienen muchos cortes y se reconstruyen para localizar la posición de la fuente de emisión en el cerebro tridimensional. El método de la detección coincidente permite la localización precisa del lugar de emisión γ.

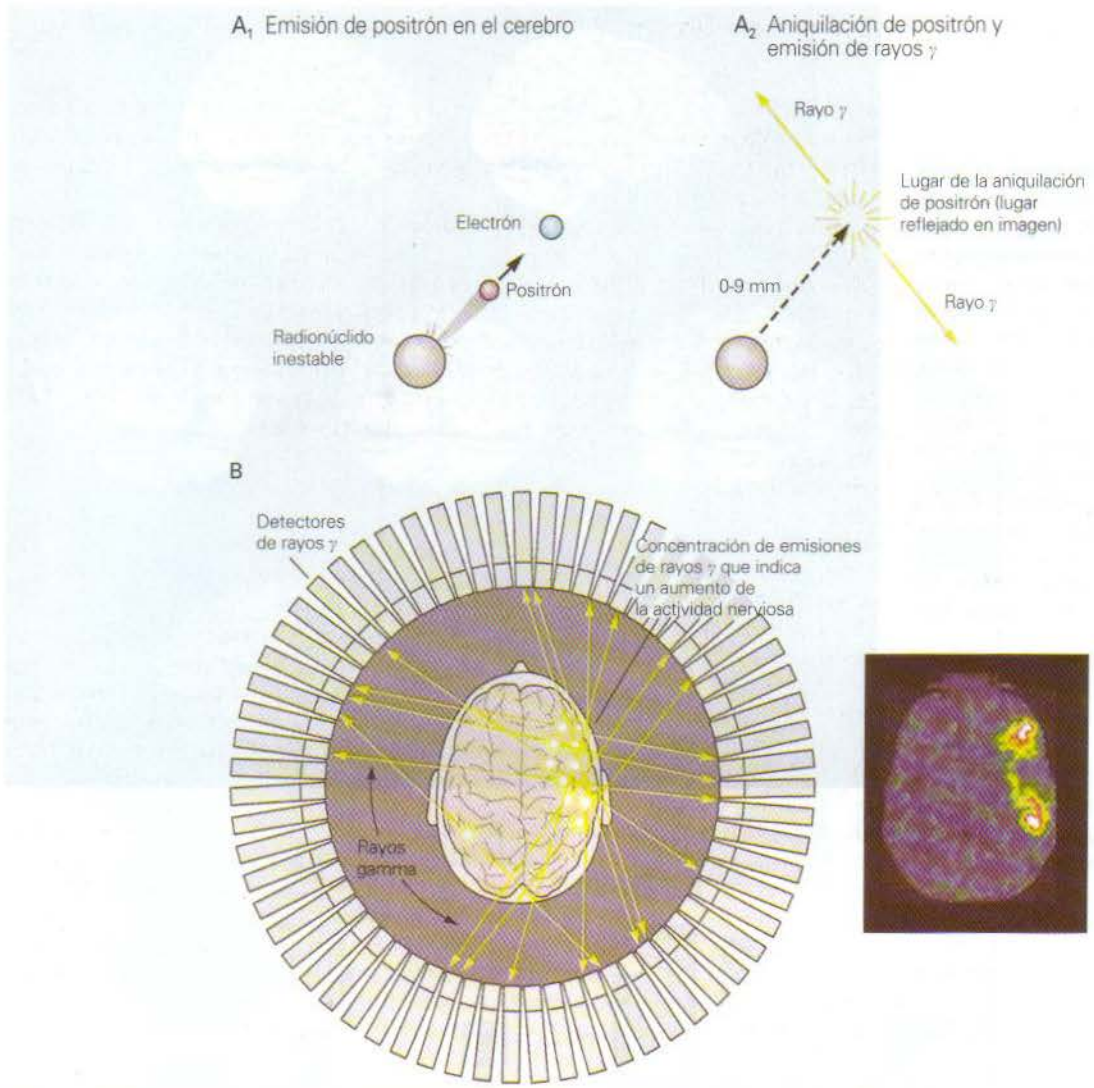
La resolución espacial de la PET, de entre 3 y 8 mm, es superior a la de los electroencefalogramas y los potenciales eléctricos relacionados con fenómenos, los dos otros métodos fundamentales disponibles para sondear la dinámica de la actividad cerebral humana (véase el Capítulo 46). La integración de señales en decenas de segundos puede generar imágenes que teóricamente tienen una resolución espacial óptima de aproximadamente 3 × 3 × 3 mm y una resolución típica de 6-8 mm.

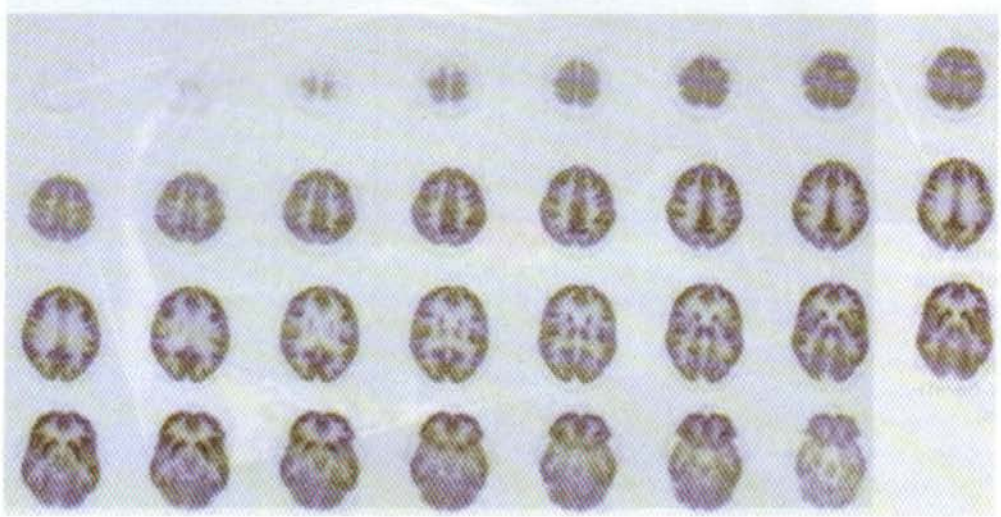
Figura 19-23. (Página opuesta). Detección de rayos γ.

A. El núcleo de un radionúclido inestable emite un positrón, que viaja durante cierta distancia antes de colisionar con un electrón y ser aniquilado emitiendo dos rayos γ, que viajan con precisión en direcciones opuestas. El lugar de aniquilación de un positrón se recoge en la imagen (**1**) puede estar a varios milímetros del lugar de origen (**2**). Por ejemplo, la distancia entre los lugares de origen y de aniquilación es de 2 mm para el ^{18}F y de 3 mm en el caso del ^{15}O. La distancia entre el núcleo emisor y el lugar de aniquilación del positrón es un límite absoluto de la resolución espacial de las imágenes de PET.

B. Los rayos γ son detectados por un conjunto de cristales y fotomultiplicadores que rodean la cabeza. Sólo se registran señales detectadas simultáneamente por fotomultiplicadores colocados en diagonal. (Adaptado de Oldendorf, 1980.)

Figura 19-24. (Página opuesta). **Patrón normal de reposo del consumo de glucosa en el cerebro humano medido por PET y fluorodesoxiglucosa (un análogo de la glucosa) marcada con ^{18}F.** Estas imágenes se tomaron con una cámara de PET en modo tridimensional, que proporciona gran sensibilidad y una resolución que se aproxima a 3 mm. La desoxiglucosa no es metabolizada sino que se acumula en las neuronas y la cantidad acumulada es una medida del metabolismo de la glucosa. Las variaciones en el metabolismo local de la glucosa reflejan cambios en la actividad sináptica local, sea como resultado de la función normal o de una enfermedad. En esta serie de imágenes de PET se ve el patrón de metabolismo normal de la glucosa en el cerebro de una persona normal en reposo. El consumo de glucosa es mayor en la sustancia gris porque este tejido contiene los cuerpos celulares y las dendritas de las neuronas y sus contactos sinápticos. La sustancia blanca es menos activa porque contiene axones mielinizados. El cerebro está seccionado en el plano horizontal desde la parte dorsal (imagen de arriba a la izquierda) hasta la superficie ventral (parte inferior derecha). Se distinguen con facilidad el cerebelo, los ganglios basales, la corteza y la sustancia blanca. (Imagen por cortesía del Dr. David Townsend.)


A1 Emisión de positrón en el cerebro
A2 Aniquilación de positrón y emisión de rayos γ
Rayo γ
Lugar de la aniquilación de positrón (lugar reflejado en imagen)
Electrón
Positrón
0-9 mm
Rayo γ
Radionúclido inestable
B
Detectores de rayos γ
Concentración de emisiones de rayos γ que indica un aumento de la actividad nerviosa
Rayos gamma



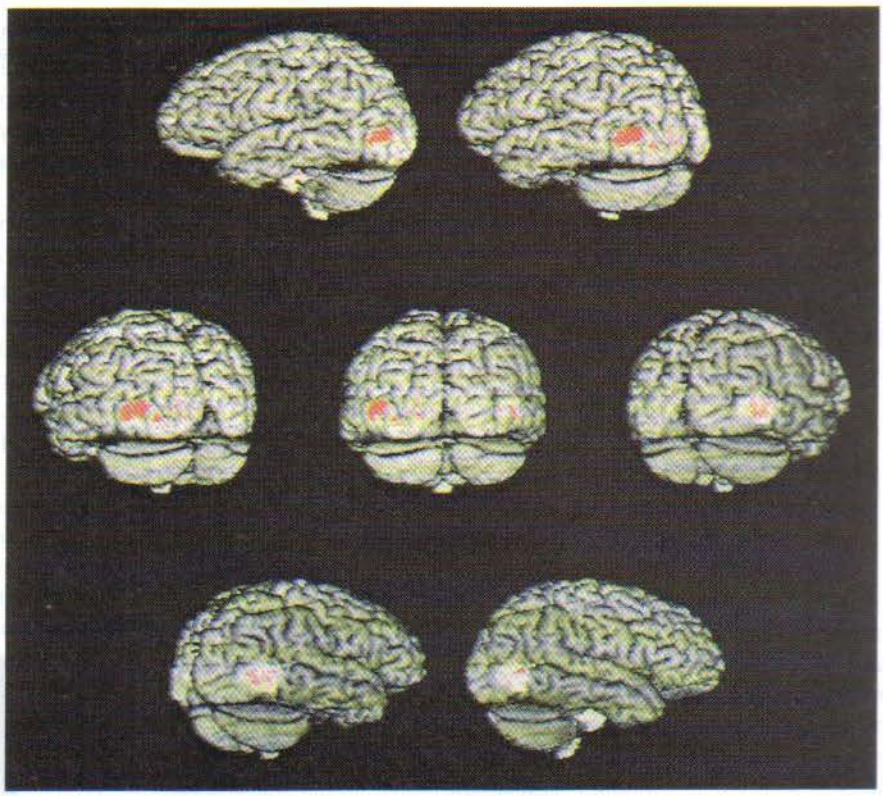


Figura 19-25. Las variaciones locales del flujo sanguíneo cerebral medidas con PET revelan las regiones del cerebro que participan en el procesamiento de la información visual. Estas imágenes muestran áreas en la región occipital que se activaron cuando el sujeto miraba estímulos visuales en movimiento o estáticos. El estímulo era una pantalla de unos 600 cuadrados negros sobre un fondo blanco presentados como estímulos estacionarios o moviéndose en una dirección, entre 8 posibles, cada 5 segundos. El área activada (**rojo**) se proyecta sobre imágenes de RM sobre la superficie del cerebro en diferentes orientaciones y afecta a V5, una región que codifica estímulos visuales en movimiento.

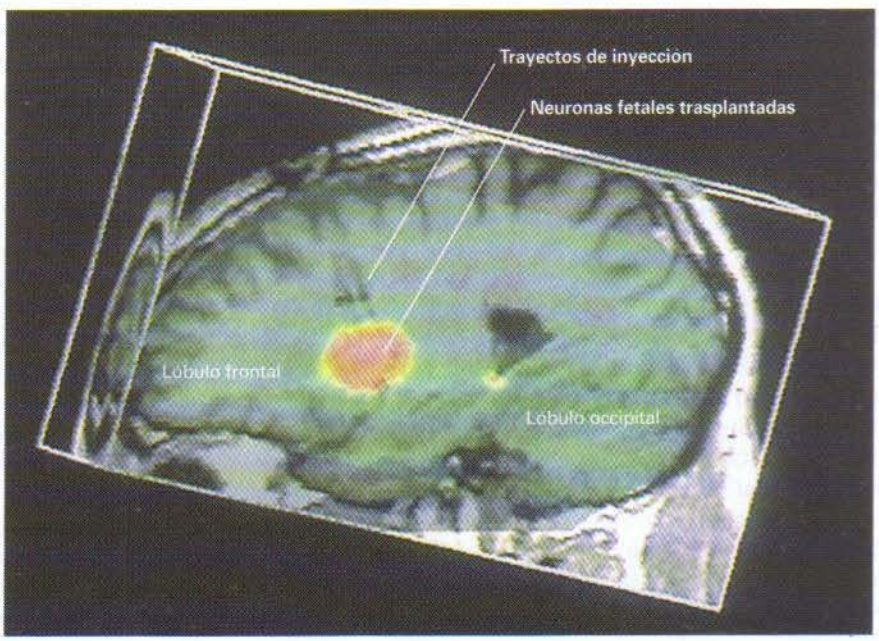


Figura 19-26. Imagen de células fetales dopaminérgicas implantadas en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson. En esta imagen de PET se empleó el precursor de la dopamina, la dihidroxi-fenilalanina (DOPA), marcada con ^{18}F (F-DOPA) para identificar las células mesencefálicas dopaminérgicas fetales que se habían implantado en el putamen de un paciente con enfermedad de Parkinson. Se trata de que las células exógenas suplementen la dopamina cerebral deficitaria del paciente. Las imágenes de PET están superpuestas a una imagen de RM anatómica. También son visibles el lugar de la craneotomía y los tres trayectos de implantación quirúrgica de las células.

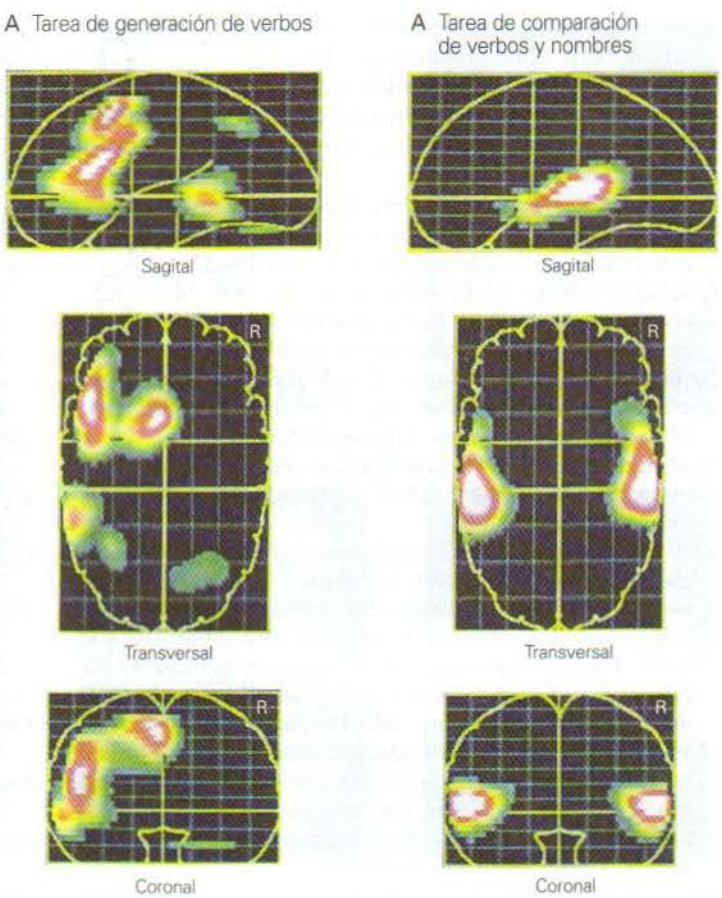


Figura 19-27. Imagen de PET para estudiar el lenguaje humano. Las diferencias de color indican niveles de significación del cambio del flujo sanguíneo regional cerebral entre controles y estados experimentales. Se instruyó a los sujetos de experimentación a pensar sin vocalizar el mayor número de verbos que podrían correlacionar con un nombre que se les presentaba. Por ejemplo, la palabra «manzana» podría sugerir los verbos comer, coger, cortar y pelar. Los sujetos de control decían los verbos que escogían. El patrón de activación era totalmente diferente en las dos condiciones.

A. El área de Broca, las áreas motoras suplementarias y partes de la corteza temporal superior y posterior del hemisferio dominante (izquierdo) se activan con la tarea de generación de verbos (pensamiento silencioso).

B. Las dos cortezas auditivas y periauditivas se activan primariamente en el grupo de control que realiza la comparación de nombres y verbos (pensamiento vocalizado).

flujo sanguíneo cerebral y la distribución de ligandos marcados con isótopos. Como las imágenes de RM son nítidas, a menudo se emplean PET y otras técnicas funcionales simultáneamente con la RM para aprovechar la ventaja de la RM de localizar en el cerebro el lugar de la señal isotópica detectada por PET.

Como veremos en los Capítulos 60, 61 y 62, las técnicas de imagen funcional se pueden emplear para identificar y correlacionar anomalías metabólicas en determinadas áreas del cerebro con déficit conductuales. También se utilizan para estudiar sujetos normales que llevan a cabo tareas bien controladas que implican procesos cognitivos como atención, percepción, memoria o lenguaje (Fig. 19-27). En la actualidad la PET proporciona mapas de la función cerebral fiables, fáciles de interpretar y dependientes del estado, que se forman integrando la actividad durante diferentes estados cerebrales durante 90 segundos de rastreo. La RM funcional proporciona mapas funcionales igualmente rápidos, no invasores y dependientes del estado con mayor resolución espacial, y promete ofrecer también mapas de la función cerebral que puedan relacionarse con fenómenos conductuales específicos.

Clifford B. Saper
Susan Iversen
Richard Frackowiak

Lecturas seleccionadas

Andersen RA. 1987. Inferior parietal lobule function in spatial perception and visuomotor integration. In: F Plum (ed). *Handbook of Physiology.* Sect 1. *The Nervous System.* Vol. 5, *Higher Functions of the Brain,* Part 2, pp. 483-518. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Andreasen NC. 1988. Brain imaging: applications in psychiatry. Science 239:1381-1388.

Damasio H. 1995. *Human Brain Anatomy in Computerized Images.* New York: Oxford Univ. Press.
Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science 264:1102-1105.
Frackowiak RSJ, Friston KJ. 1994. Functional neuroanatomy of the human brain: positron emission tomography—a new neuroanatomical technique. J Anat 184:211-225.
Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331-349.
Fuster JM. *1997. The Prefrontal Cortex: Anatomy, Physiology, and Neuropsychology of the Frontal Lobe,* 3rd ed. Philadelphia/New York: Lippincott-Raven.
Goldman-Rakic PS. 1996. Regional and cellular fractionation of working memory. Proc Natl Acad Sci U S A 93:13473-13480.
Kolb B, Whishaw IQ. 1990. *Fundamentals of Human Neuropsychology,* 3rd ed. New York: Freeman.
Krasuki J, Horowitz B, Rumsey JM. 1996. A survey of functional and anatomical neuroimaging techniques. In: GR Lyon, JM Rumsey (eds). *Neuroimaging, A Window to the Neurological Foundations of Learning and Behavior in Children,* pp. 25-52. Baltimore, MD: PH Brookes.
Milner B. 1974. Hemispheric specialization: scope and limits. In: FO Schmitt, FG Worden (eds). *The Neurosciences: Third Study Program,* pp. 75-89. Cambridge, MA: MIT Press.
Pandya DN, Seltzer B. 1982. Association areas of the cerebral cortex. Trends Neurosci 5:386-390.
Passingham RE. *1993. The Frontal Lobes and Voluntary Action.* Oxford: Oxford Univ. Press.

Referencias

Baddeley A. 1988. Cognitive psychology and human memory. Trends Neurosci 11(4):176-181.
Bonda E, Petrides M, Evans A. 1996. Neural systems for tactual memories. J Neurophysiol 75:1730-1737.
Décety J, Perani D, Jeannerod M, Bettinardi V, Tadary B, Woods R, Mazziotta JC, Fazio F. 1994. Mapping motor representations with positron emission tomography. Nature 371:600-602.
Fox PT, Miezin FM, Allman JM, Van Essen DC, Raichle ME. 1987. Retinotopic organization of human visual cortex mapped with positron emission tomography. J Neurosci 7:913-922.
Friston KJ, Frith CD, Lidall PF, Frackowiak RS. 1991. Comparing functional (PET) images: the assessment of significant change. J Cereb Blood Flow Metab 11:690-699.
Friston KJ, Frith CD, Lidall PF, Frackowiak RS. 1991. Plastic transformation of PET images. J Comput Assist Tomogr 15:634-639.
Frostig RD, Lieke EE, Ts'o DY, Grinvald A. 1990. Cortical functional architecture and local coupling between neuronal activity and the microcirculation revealed by in vivo high-resolution optical imaging of intrinsic signals. Proc Natl Acad Sci U S A 87:6082-6086.
Funchashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331-349.
Gazzaniga MS. 1989. Organization of the human brain. Science 245:947-952.
Goldman-Rakic PS. 1987. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: F Plum, VB Mountcastle (eds). *Handbook of Physiology.* Sect 1, *The Nervous System.* Vol. 5, *Higher Functions of the Brain,* Part 1, pp. 373-417. Bethesda, MD: American Physiological Society.
Goldman-Rakic PS. 1992. Working memory and the mind. Sci Am 267:111-117.
Holmes G. 1931. Mental symptoms associated with brain tumors. Lancet 1:408-410.
Jackson JH. 1915. On affections of speech from diseases of the brain. Brain 38:107-174.
Jacobsen CF, Nissen HW. 1937. Studies of cerebral function in primates. The effects of frontal lobe lesions on the delayed alteration habit in monkeys. J Comp Physiol Psychol 23:101-112.
Lezak MD. 1976. *Neuropsychological Assessment,* 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.
Luria A. 1966. *Higher Cortical Function in Man. New* York: Basic Books.
Oldendorf W, Oldendorf W Jr. 1991. *MRI Primer. New* York: Raven.
Oldendorf WH. 1980. *The Quest for an Image of Brain: Computerized Tomography in the Perspective of Past and Future Imaging Methods.* New York: Raven.
Rosenkilde CE. 1979. Functional heterogeneity of the prefrontal cortex in the monkey: a review. Behav Neural Biol 25:301-345.
Shallice T. 1982. Specific impairments of planning. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 298:199-209.
Sokoloff L. 1984. Metabolic probes of central nervous system activity in experimental animals and man. Sunderland, MA: Sinauer.
Sperry RW. 1968. Mental unity following surgical disconnection of the cerebral hemispheres. Harvey Lect 62:293-323.
Tanaka K. 1992. Inferotemporal cortex and higher visual functions. Curr Opin Neurobiol 2:502-505.
Toga AW, Mazziotta JC. 1996. *Brain Mapping the Methods.* San Diego: Academic.
Ungerleider LG. 1995. Functional brain imaging studies of cortical mechanisms for memory. Science 270:769-775.
Van Hoesen GW. 1993. The modern concept of association cortex. Curr Opin Neurobiol 3:150-154.
Zeki S. 1993. *A Vision* of *the Brain.* Oxford: Blackwell.

20

De las células nerviosas a la cognición: la representación celular interna necesaria para la percepción y la acción

El principal objetivo de la neurociencia cognitiva es estudiar las representaciones nerviosas de los actos mentales

La neurociencia cognitiva integra cinco enfoques principales en el estudio de la función cognitiva

El cerebro posee una representación ordenada del espacio personal que puede estudiarse a escala celular

- La corteza tiene un mapa del cuerpo para cada submodalidad de sensibilidad
- El orden de los mapas corticales del cuerpo es la base de la precisión de las exploraciones clínicas neurológicas

La representación interna del espacio personal es modificable por la experiencia

- La representación cortical del área de la mano humana puede modificarse
- El síndrome del miembro fantasma puede ser consecuencia del reordenamiento de las aferencias corticales

El espacio extrapersonal real, así como el imaginado y el recordado, está representado en la corteza asociativa parietal posterior

¿Es accesible la consciencia al análisis neurobiológico?

- La consciencia plantea problemas fundamentales para una teoría biológica de la mente
- A pesar de las precauciones filosóficas, los neurobiólogos han adoptado un enfoque reduccionista de la consciencia.

La atención selectiva es un componente de la consciencia susceptible de examen

Resumen

Se ha dicho que todo es del color del cristal con que se mira. Como hipótesis... apunta con claridad al problema central de la cognición... el mundo de la experiencia es producido por el hombre que la siente... Ciertamente, existe un mundo real de árboles y gente y coches, e incluso libros, y tiene mucho que ver con la forma en que experimentamos esos objetos. Sin embargo, no tenemos un acceso directo inmediato al mundo ni a ninguna de sus propiedades...

Todo lo que sabemos acerca de la realidad ha sido *mediado* no sólo por los órganos de los sentidos, sino también por complejos sistemas que interpretan y reinterpretan la información sensorial... El término «cognición» alude a todos los procesos merced a los cuales las entradas de información sensitiva se transforman, reducen, elaboran, almacenan, recuperan y utilizan.

Ulric Neisser, 1967

CONSIDERANDO QUE EL ENCÉFALO tiene 10 0000 millones de neuronas, es llamativo lo mucho que podemos aprender respecto a la actividad mental examinando una sola. Los progresos han sido especialmente fecundos cuando conocemos la anatomía y las conexiones de las vías nerviosas funcionalmente importantes. Los estudios celulares de los sistemas sensitivos, por ejemplo, proporcionan información importante acerca de cómo los estímulos sobre la superficie corporal se traducen en el cerebro en sensaciones y acciones planificadas. Los análisis de la visión, la modalidad sensorial más profundamente estudiada a escala celular, muestran que la información llega al cerebro, procedente de la retina, en vías separadas y paralelas, cada una de las cuales se dedica a analizar un aspecto diferente de la imagen visual (forma, movimiento o color), y que estas aferencias independientes son integradas en imágenes coherentes de acuerdo con las reglas propias del cerebro.

Las diferentes modalidades de percepción —un objeto visto, una cara tocada o una melodía oída— son proce-

sadas de forma similar por distintos sistemas sensitivos. Los receptores de cada sistema analizan y descomponen la información sobre el estímulo. Los receptores de la periferia del cuerpo de cada sistema son sensibles a una clase determinada de fenómeno físico: luz, presión, señal sonora o sustancia química odorífera. Cuando se estimula un receptor, por ejemplo, cuando un fotorreceptor de la retina es excitado por una imagen, responde con un patrón característico de activación que representa ciertas propiedades de la imagen. De esta manera, cada sistema sensitivo obtiene información del estímulo y la transmite a lo largo de una vía de células que la conduce a una región determinada de la corteza cerebral. En la corteza, las diferentes señales unimodales que representan distintas modalidades sensitivas se comunican a través de vías intracorticales específicas con las áreas de asociación multimodales, que seleccionan y combinan las señales en una percepción aparentemente única.

Por tanto, el encéfalo produce una percepción integrada porque las neuronas están conectadas entre sí de forma precisa y ordenada según un plan general que no varía mucho de unos individuos normales a otros. Sin embargo, las conexiones no son exactamente iguales en todos los individuos. Como veremos en posteriores capítulos, las conexiones entre las células se pueden modificar por la actividad y el aprendizaje. Recordamos sucesos específicos porque la estructura y función de las conexiones entre las neuronas es modificada por esos sucesos.

Los científicos dedicados al sistema nervioso creen que es necesario un enfoque celular para comprender cómo trabaja el cerebro. Pero también están convencidos de que este enfoque por sí solo no basta. Para comprender como piensan, se comportan, sienten y actúan las personas también es esencial entender cómo la acción integradora del cerebro, la actividad simultánea de conjuntos diferenciados de neuronas, produce la cognición. Es la combinación de métodos de diversos campos: biología celular, ciencia de los sistemas nerviosos, técnicas de imagen cerebral, psicología cognitiva, neurología conductual e informática, la que ha dado origen al enfoque funcional del estudio del cerebro denominado *neurociencia cognitiva*.

En este capítulo trataremos en primer lugar de la aparición de la neurociencia cognitiva como enfoque integrador del estudio de la conducta. Después, ilustraremos el éxito de este enfoque considerando los conocimientos adquiridos respecto a un estado mental complejo: la experiencia, real e imaginada, del cuerpo en el espacio y del espacio en torno a él. Finalmente, dado que estas experiencias se basan en la conciencia y en la atención selectiva, examinaremos la viabilidad de un enfoque científico de la comprensión de la consciencia. En partes posteriores de este libro nos ocuparemos de las cinco partes fundamentales de la neurociencia cognitiva: percepción, acción, emoción, lenguaje y memoria.

El principal objetivo de la neurociencia cognitiva es estudiar las representaciones nerviosas de los actos mentales

El estudio académico de la actividad mental normal formó parte del ámbito de la filosofía hasta el final del siglo XIX, y el método principal de conocimiento de la mente era la introspección. A mediados del siglo XIX esta técnica cedió el paso a enfoques experimentales y finalmente a la formación de una disciplina independiente: la psicología experimental. En sus albores, la psicología experimental se ocupó fundamentalmente del estudio de la sensación: la secuencia de sucesos por los cuales un estímulo originaba una respuesta conductual. Para el cambio de siglo los intereses de los psicólogos se habían dirigido a las propias conductas: aprendizaje, memoria, atención, percepción y acción voluntaria.

El descubrimiento de medios experimentales sencillos para estudiar el aprendizaje y la memoria, primero en los seres humanos por Hermann Ebbingaus en 1885 y unos pocos años más tarde en animales por Ivan Pavlov y Edgar Thorndike, condujo al nacimiento de una escuela empírica rigurosa de psicología denominada *conductismo*. Los conductistas, especialmente J.B. Watson y B.F. Skinner, sostenían que la conducta podía ser estudiada con la misma precisión que se había logrado en las ciencias físicas, pero sólo si quienes la estudiaban abandonaban la especulación sobre lo que sucede en la mente (el cerebro) y se centraban en su lugar en aspectos *observables* de la conducta. Para los conductistas, los procesos mentales no observables, especialmente algo tan abstracto como la experiencia consciente, se consideraba simplemente inaccesible al estudio científico. En lugar de ello, se concentraron en evaluar —de forma objetiva y precisa—, la relación entre estímulos físicos específicos y las respuestas observables en animales intactos. Sus iniciales éxitos al estudiar formas simples de la conducta y el aprendizaje les estimularon a tratar lo que se interpone entre el estímulo *(entrada)* y la conducta *(salida)* como *improcedente* para el estudio científico de la conducta.

Por tanto, el conductismo ignoraba en gran medida los procesos mentales. De hecho, durante el período de mayor influencia del conductismo, la década de los años 50, muchos psicólogos aceptaban la posición conductista más radical, el que la conducta observable es *todo* lo que hay en la vida mental. El resultado es que el concepto científico de conducta se definía en gran medida a partir de las limitadas técnicas que se empleaban para estudiarlo. Este énfasis reducía el dominio de la psicología experimental a una conjunto restringido de problemas, y excluía de la investigación algunas de las características más fascinantes de la vida mental.

Por tanto, no resultó difícil a los fundadores de la *psicología cognitiva*, Frederich Bartlett, Edwin Tolman, George Miller, Noam Chomsky, Ulric Neisser, Herbert Simon y

otros, convencer a la comunidad científica de la estrechez de la perspectiva del conductismo. Estos pioneros de la psicología cognitiva, basándose en las pruebas obtenidas por la psicología *(Gestalt)*, el psicoanálisis y la neurología europea, trataron de demostrar que nuestro conocimiento del mundo se basa en nuestro equipamiento biológico para percibirlo, que la percepción es un proceso *constructivo* que no sólo depende de la información inherente a un estímulo, sino también de la estructura mental de quien la percibe.

Por ello, la psicología cognitiva no sólo se ocupa de especificar el inicio y la consecución de una determinada conducta, sino también de analizar el proceso por el que la información sensitiva se transforma en percepción y en acción, es decir, evaluar cómo un estímulo lleva a una determinada respuesta conductual. Sólo de esta forma, sostiene la psicología cognitiva, podemos comprender la relación entre las acciones de una persona y lo que ve, lo que recuerda o lo que cree. En la actualidad está claro que la conducta estudiada por los conductistas se limitaba en gran medida a acciones reflejas simples que no requieren actividad mental consciente. Cualquier enfoque del estudio de la conducta más complejo que no aborde la actividad mental resulta simplemente inadecuado para explicar todos los componentes de la conducta, a excepción de los más simples.

Al reorientar la atención de los científicos a las operaciones mentales complejas, los psicólogos cognitivos se centraron en el *procesamiento de la información*, en el flujo de la información sensitiva desde los receptores sensitivos hasta su empleo final en la memoria y en la acción. El enfoque cognitivo de la conducta supone que cada acto perceptivo o motor tiene una *representación interna* en el cerebro. Como el cerebro es un órgano físico, una representación interna de un acto perceptivo o motor debe tener la forma de un patrón característico de actividad nerviosa en un conjunto específico de neuronas conectadas entre sí que codifican lo percibido o la acción. Mirada de esta forma, una representación interna es una representación nerviosa: una representación de actividad nerviosa.

Sin embargo, el enfoque empírico de las representaciones internas, que las concibe como representaciones, tampoco está exento de problemas. Una vez que los psicólogos reconocieron que las representaciones internas son un componente esencial de la conducta, tuvieron que aceptar el grave problema de que la mayoría de los procesos mentales siguen siendo en gran parte inaccesibles al análisis experimental. Sin acceso directo a los sustratos nerviosos de las representaciones internas es difícil, si no imposible, diferenciar entre teorías rivales. Afortunadamente se han realizado importantes progresos en el análisis celular de los sistemas visuales, somatosensitivos y motores en primates vivos intactos, lo que ha permitido iniciar el análisis neurobiológico de los procesos mentales. Sabemos ahora cómo la actividad nerviosa en diferentes vías sensitivas y motoras codifica distintos estímulos sensitivos y acciones planificadas. Como hemos visto en el Capítulo 19, los métodos sofisticados de imagen radiológica permiten también la visualización directa de las diversas regiones de vías nerviosas en el cerebro humano activo en el transcurso de experimentos conductuales controlados. Comparando los resultados de los registros celulares realizados en primates con las técnicas de imagen en seres humanos, tenemos en la actualidad capacidad para estudiar directamente las representaciones nerviosas de los estímulos sensitivos y las acciones motoras.

La neurociencia cognitiva integra cinco enfoques principales en el estudio de la función cognitiva

La neurociencia cognitiva es un enfoque integrador del estudio de la actividad mental que ha surgido de cinco avances técnicos y conceptuales importantes. Primero, en las décadas de los años 60 y 70, Ed Evarts y Vernon Mountcastle desarrollaron técnicas para estudiar la actividad de células aisladas en los cerebros de animales intactos con comportamientos activos. Pronto se emplearon estas técnicas para estudiar la correlación entre las acciones de las células individuales en condiciones de conducta controladas. También resultó posible estimular pequeños grupos de células y aumentar su actividad o lesionarlas de forma que disminuyesen su actividad. Correlacionando células individuales con la conducta, observando los efectos de introducir actividad (estimulación) y de reducir actividad (lesión), esos estudios hicieron posible examinar procesos perceptivos y motores a escala celular, mientras los animales eran inducidos a conductas sensitivas y motoras típicas. El resultado es que sabemos que los mecanismos de la percepción son muy similares en el mono, y en otros animales más simples, y en el ser humano.

Segundo, los estudios celulares en monos proporcionaron también la posibilidad de correlacionar patrones de activación de células individuales en regiones cerebrales específicas con procesos cognitivos superiores, como son la atención y la toma de decisiones. Esto cambió la forma de estudiar la conducta, tanto en animales de experimentación como en seres humanos. A diferencia de los conductistas, ya no nos centramos sólo en las propiedades estímulo-respuesta de la conducta; por el contrario, dedicamos la atención al procesamiento de la información en el cerebro que se traduce en una conducta.

Tercero, el desarrollo de la neurociencia de los sistemas y la psicología cognitiva despertó un renovado interés por el análisis de la conducta de pacientes con lesiones cerebrales que interferían en el funcionamiento mental. Este campo se había seguido estudiando en Europa pero se había abandonado en los Estados Unidos. Los pacientes con lesiones de regiones específicas del cerebro muestran déficit cognitivos bastante específicos. Las consecuencias

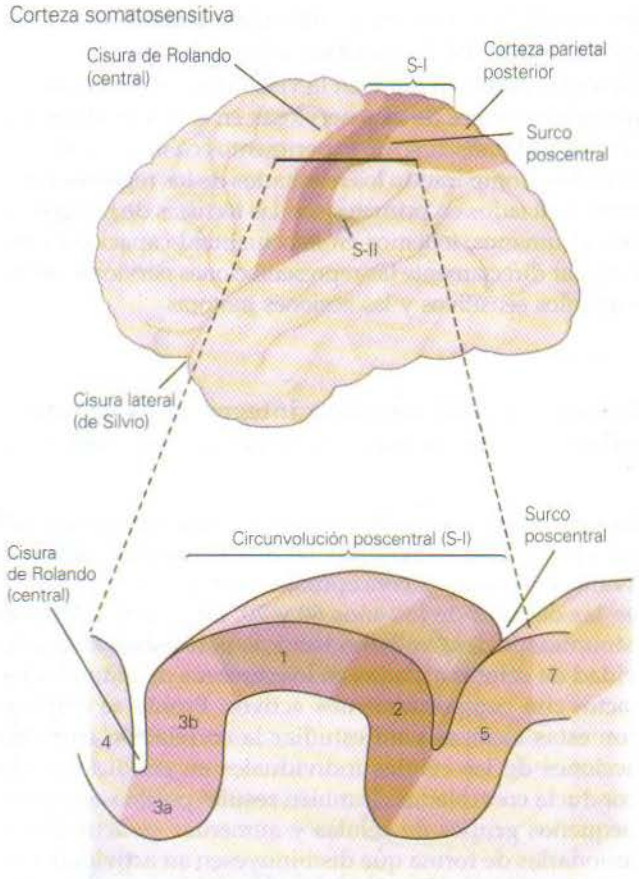


Figura 20-1. Estructura nerviosa del sistema somatosensorial.

Arriba: La visión lateral de un hemisferio cerebral ilustra la localización de las cortezas somatosensoriales primarias en el lóbulo parietal. La corteza somatosensorial tiene tres divisiones principales: las cortezas somatosensoriales primaria (S-I) y secundaria (S-II) y la corteza parietal posterior. La relación entre S-I y S-II con la corteza parietal posterior se aprecia mejor desde una perspectiva lateral de la superficie de la corteza cerebral. **Abajo:** Un corte muestra las cuatro regiones citoarquitectónicas diferentes de S-I (áreas de Brodmann 3a,3b, 1 y 2) y su relación espacial con el área 4 de la corteza motora y con las áreas 5 y 7 de la corteza parietal posterior.

conductuales de las lesiones cerebrales nos dicen mucho sobre la función de áreas y vías nerviosas específicas. Los estudios de lesiones han demostrado que la cognición no es un proceso unitario sino que existen varios sistemas cognitivos, cada uno de los cuales posee muchos módulos independientes de procesamiento de la información. Por ejemplo, el sistema visual, un prototipo de sistema cognitivo relacionado con la percepción sensorial, posee vías específicas para procesar la información sobre el color, la forma y el movimiento.

Cuarto, las nuevas técnicas de imagen radiológica: tomografía de emisión de positrones (PET), imagen por resonancia magnética (RM), magnetoencefalografía y colorantes sensibles al voltaje, han permitido relacionar variaciones en la actividad de poblaciones enteras de neuronas con actos mentales específicos en seres humanos vivos (véase Capítulo 19).

Finalmente, la informática ha hecho una contribución fundamental a las neurociencias cognitivas. Los ordenadores han permitido crear modelos de la actividad de grandes poblaciones de neuronas y empezar a poner a prueba sobre el papel las ideas respecto a componentes específicos del cerebro en conductas concretas. Para entender la organización nerviosa de una conducta compleja, como el habla, no sólo hemos de comprender las propiedades de las células y las vías individuales, sino también las *propiedades de red* de los circuitos funcionales del cerebro. Las propiedades de red, aunque dependen de las propiedades de las neuronas individuales que la integran, no necesariamente son idénticas, ni siquiera similares, a las de las células individuales que componen la red. Los enfoques de computación, especialmente cuando se combinan con la *psicofísica*, el análisis de la relación entre los atributos físicos de un estímulo y una percepción, son útiles para caracterizar el sistema en su conjunto, especificar qué es capaz de hacer el sistema y determinar cómo las propiedades de las células que lo componen explican las propiedades del sistema.

Con el fin de ilustrar cómo la neurociencia cognitiva aborda un problema concreto del conocimiento, consideraremos en este capítulo cómo se realiza la representación interna (nerviosa) de los objetos accesibles al tacto. Empezaremos con la representación del *espacio personal*, la representación nerviosa de la superficie corporal. Examinamos cómo esta representación surge en las cortezas somatosensitiva primaria y de orden superior a partir de un mapa de las sensibilidades táctiles de la superficie corporal, y cómo la modificación de este mapa por la pérdida de una parte del cuerpo puede crear una representación fantasma. También consideramos cómo las representaciones del espacio personal son elaboradas en las cortezas de asociación unimodales y multimodales en un *espacio peripersonal*, el espacio al alcance del brazo, más complejo, y el *espacio extrapersonal*, el entorno más amplio que rodea el cuerpo. Finalmente examinaremos cómo las representaciones de las relaciones espaciales de la corteza de asociación del lóbulo parietal posterior pueden suscitar el *espacio imaginado* y *recordado*.

El cerebro posee una representación ordenada del espacio personal que puede estudiarse a escala celular

Cuando decimos que las representaciones internas son representaciones neurales es importante señalar que el término «representación nerviosa» se emplea de dos maneras. Primero, el término puede aludir simplemente a la

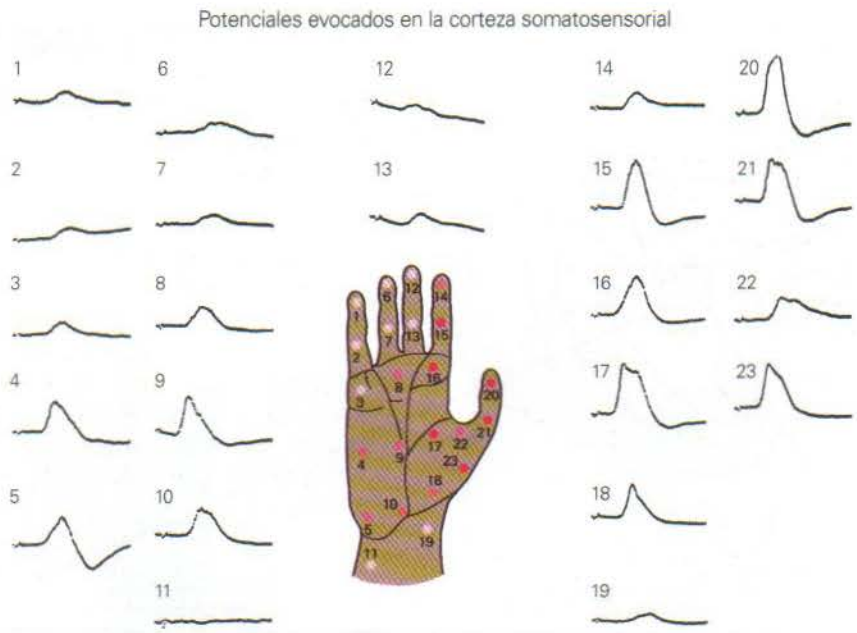


Figura 20-2. Los primeros mapas de la representación nerviosa de áreas específicas del cuerpo se basaban en patrones de potenciales provocados. Esta figura muestra los potenciales provocados de un gran grupo de neuronas de la circunvolución poscentral izquierda de un mono, desencadenados por un estímulo táctil suave aplicado a diferentes puntos de la palma derecha. Los potenciales provocados tienen la máxima intensidad cuando el estímulo se aplica al pulgar y el índice (**puntos 15, 16, 17, 20, 21 y 23**). Los más débiles se producen con la estimulación del dedo medio o el meñique (**puntos 1, 2, 3, 12 y 13**). (Adaptado de Marshall y cols, 1941.)

organización anatómica de las vías aferentes sensitivas en la corteza cerebral, es decir, al hecho de que las fibras aferentes de cada sistema sensitivo están dispuestas en forma de mapas topográficos de la superficie receptora. Segundo, el término puede referirse al caso más complejo y conceptual de la representación cortical del espacio que rodea el cuerpo. Aquí la representación no es topográfica sino dinámica y está codificada en el patrón de activación de células que no precisan tener ninguna relación topográfica entre sí con respecto a la superficie receptora.

Quizá los ejemplos más simples de representación interna son las de la superficie corporal (espacio personal). Esto se ha explorado extensamente en el estudio del tacto y la propiocepción, dos modalidades mediadas por el sistema somatosensitivo. El tacto nos proporciona información sobre nuestra superficie corporal así como respecto a las propiedades de los objetos, como su forma, textura y solidez (véase Capítulo 23). La propiocepción nos aporta información sobre la posición estática y el movimiento de nuestros dedos y extremidades (véase Capítulo 23).

En el caso del tacto, las neuronas sensitivas primarias con receptores en la piel traducen la energía del estímulo en fenómenos nerviosos que inician la actividad en vías precisas que comprenden varias etapas de procesamiento antes de terminar en las áreas somatosensitivas de la corteza del lóbulo parietal de la corteza cerebral. En cada etapa de procesamiento del sistema somatosensitivo, donde los axones aferentes terminan en las células de un núcleo, la disposición de las aferencias conserva las relaciones espaciales de los receptores en la superficie corporal. Esta constancia topográfica crea así un *mapa nervioso* de la superficie corporal de forma que se conservan las relaciones de vecindad: la información de receptores próximos en la piel es transmitida a neuronas próximas en cada relevo. De esta forma, cada unidad de información en cada relevo está asociada a la actividad en un punto específico del cuerpo.

Los mapas nerviosos de la superficie corporal se obtuvieron inicialmente mediante técnicas de registro y estimulación de escasa finura en la superficie de la circunvolución poscentral, la única parte del cerebro de fácil acceso a la experimentación con las técnicas disponibles (Fig. 20-1). A finales de la década de los años 30, Wade Marshall encontró que podía producir un *potencial provocado* en la corteza (Fig. 20-2), tocando una parte concreta de la superficie corporal del animal. Los potenciales provocados son señales eléctricas registradas que representan la suma de la actividad de miles de células que a menudo se obtienen mediante el empleo de macroelectrodos. El método de la respuesta provocada por Marshall, Clinton Woolsey y Philip Bard para elaborar un mapa de la representación neural de la superficie corporal en la circunvolución poscentral de los monos (Fig. 20-3).

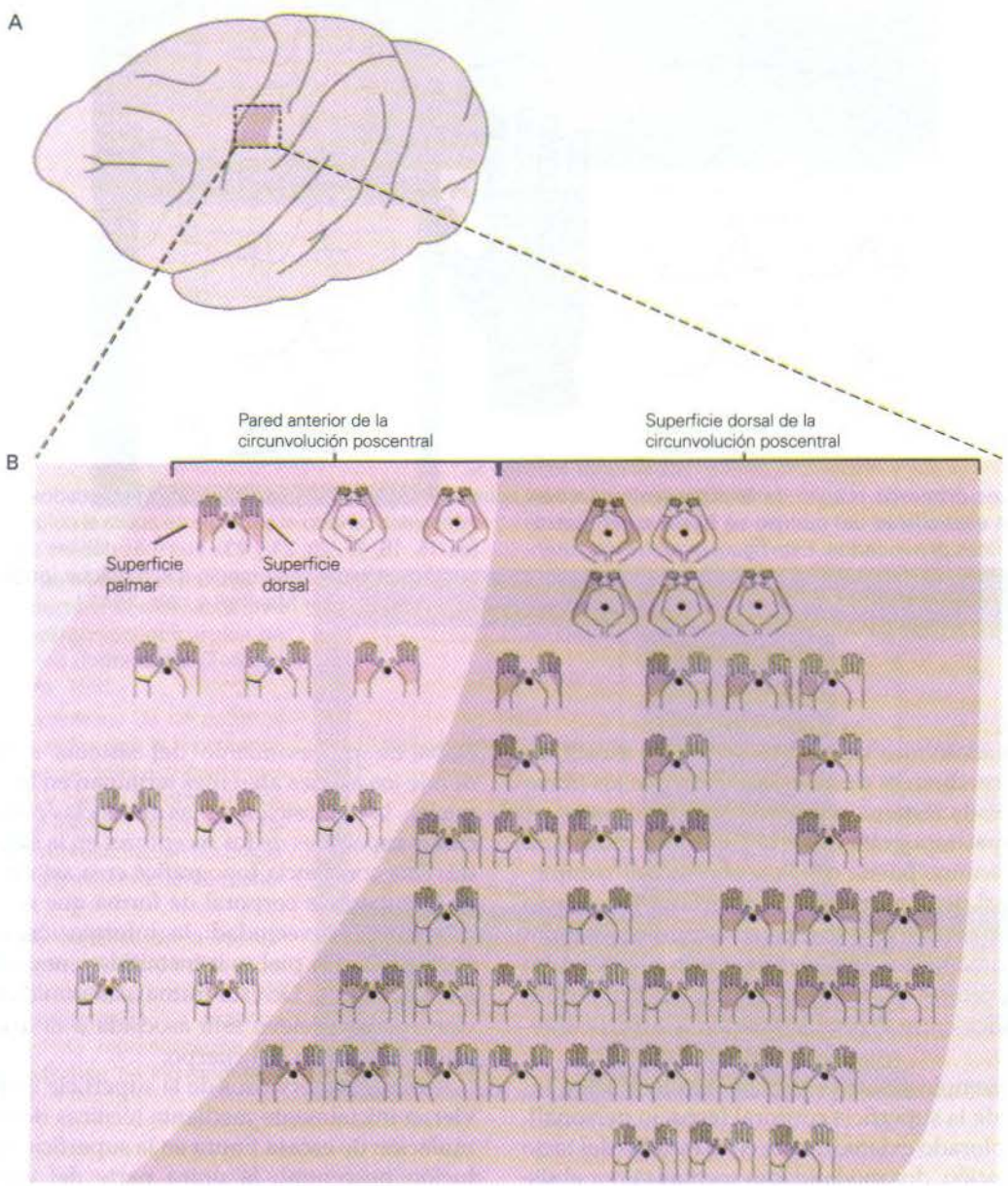


Figura 20-3. Uno de los primeros mapas de las respuestas corticales a la estimulación táctil en monos.

Los registros se realizaron en la corteza somatosensitiva primaria (S-I). La visión lateral del cerebro muestra el lugar de registro (**A**). Dos mapas muestran los lugares (**puntos negros**) de las áreas de Brodmann 3a y 1 que respondían a la estimulación de las superficies palmar y dorsal de la mano derecha (**B**). En cada localización, las **áreas coloreadas** de la mano indican áreas de estimulación que provocan una respuesta en ese lugar. Los lugares de la parte izquierda de la figura están situados en la pared anterior de la circunvolución poscentral y corresponden más o menos a las áreas 3b y 3a de S-I. Los lugares de la parte derecha de la figura están situados en la superficie dorsal de la circunvolución poscentral y corresponden aproximadamente al área 1 de S-I. (Adaptado de Marshall y cols, 1941.)

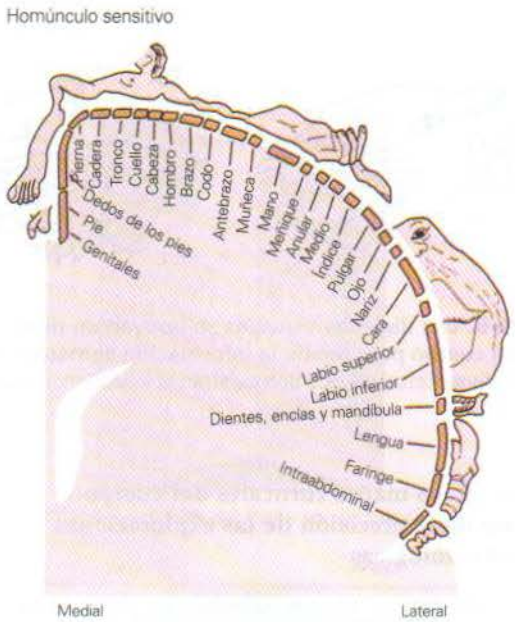


Figura 20-4. Las proyecciones somatosensitivas y motoras desde la superficie corporal y el músculo están dispuestas de manera ordenada en la corteza. El mapa sensitivo que se muestra aquí es el del área 1 de Brodmann sobre la circunvolución poscentral de la corteza parietal. En la corteza somatosensitiva cada área (áreas 3a, 3b, 1 y 2) contiene una representación completa del cuerpo (Véase Fig. 20-5). Las partes del cuerpo importantes para la discriminación táctil, como la punta de la lengua, los dedos y la mano, tienen una representación desproporcionadamente grande, reflejo de grados mayores de inervación. (Adaptado de Penfield y Rasmussen, 1950.)

El mapa de la corteza somatosensitiva humana fue elaborado de forma similar por el neurocirujano Wilder Penfield durante las operaciones de epilepsia y otros trastornos cerebrales. Trabajando con pacientes sometidos a anestesia local, Penfield estimuló diversos puntos de la corteza somatosensitiva primaria (sobre la superficie de la circunvolución poscentral) y preguntó a los pacientes qué sentían. (Este procedimiento es necesario para conocer dónde empieza la epilepsia y así evitar daños innecesarios al tejido cerebral normal durante la operación.) Penfield observó que la estimulación de poblaciones específicas de células en la circunvolución poscentral servía como una simulación razonable de la activación natural de esas poblaciones, produciendo sensaciones táctiles en partes localizadas del lado opuesto del cuerpo. A partir de estos estudios Penfield hizo un mapa de la representación nerviosa del cuerpo en la corteza somatosensitiva primaria de los seres humanos, homólogo al de Marshall, Woolsey y Bard en el mono.

Como se muestra en la Figura 20-4, en los seres humanos la pierna está representada en la parte más medial en el vértice del cráneo, seguida del tronco, los brazos, la cara y, finalmente, en la parte más lateral (cerca del oído), los dientes, la lengua y el esófago. Obsérvese que en la Figura 20-4 cada parte del cuerpo está dibujada en proporción a su importancia relativa en la percepción sensitiva. La cara es grande en comparación con el dedo gordo del pie, y el torso tiene la menor representación de todas. Esta distorsión refleja diferencias en la densidad de inervación de las distintas zonas del cuerpo. En otros animales se observan distorsiones similares de las representaciones corporales. Por ejemplo, en los conejos la cara y el hocico tienen la mayor representación, porque en este animal son la forma fundamental de exploración del entorno (Fig. 20-5).

La corteza tiene un mapa del cuerpo para cada submodalidad de sensación

Los esfuerzos pioneros de construcción de un mapa somatosensitivo de la corteza solamente sondearon una zona limitada de la circunvolución poscentral empleando técnicas de escasa resolución espacial. Este trabajo llevó a la conclusión de que había una sola representación grande de la superficie corporal en la corteza. Estudios posteriores, realizados con microelectrodos para registrar las respuestas de las neuronas corticales individuales, revelaron que en realidad existen cuatro mapas bastante completos en la corteza somatosensitiva primaria, uno en cada una de las siguientes áreas de Brodmann: 3a, 3b, 1 y 2 (Fig. 20-6).

Aunque cada área tiene básicamente el mismo mapa corporal, cada una de ellas representa tipos de información diferente. La información sensitiva de los músculos y las articulaciones, de importancia para la sensibilidad propioceptiva de las extremidades, está representada en el área 3a. La información de la piel, importante para el tacto, está representada en el área 3b. Esta información de la piel se continúa procesando en el área 1 y después se combina en el área 2 con información procedente de los músculos y las articulaciones. Esto explica por qué una lesión pequeña delimitada en el área 1 altera la discriminación táctil, mientras que una pequeña lesión en el área 2 altera la capacidad de reconocer el tamaño y la forma de un objeto agarrado con la mano.

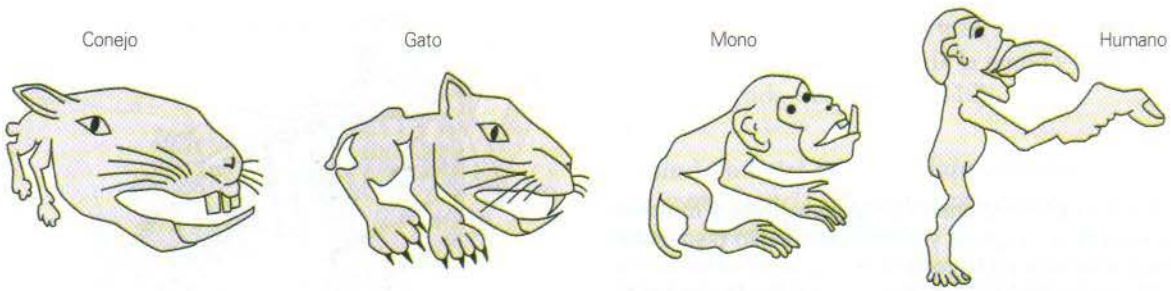


Figura 20-5. Las distintas especies se apoyan en diferentes partes del cuerpo para recibir la información somatosensitiva adaptativa. Estos dibujos demuestran la importancia relativa de las regiones del cuerpo en las sensibilidades somáticas de cuatro especies, basada en estudios de potenciales provocados en el tálamo y la corteza.

El orden de los mapas corticales del cuerpo es la base de la precisión de las exploraciones clínicas neurológicas

La precisión de los mapas sensoriales de la superficie corporal, la retina, la cóclea y el epitelio olfatorio que existen en el cerebro (Fig. 20-4), y su mapa motor paralelo, explican cómo ha sido posible desde hace tanto tiempo que la neurología clínica sea una disciplina diagnóstica precisa, incluso cuando todavía sólo disponía de los instrumentos más sencillos, una bola de algodón, una aguja, un diapasón y un martillo de reflejos. Las alteraciones del sistema somatosensitivo se pueden localizar con gran precisión porque existe una relación directa entre la organización anatómica de las vías funcionales del cerebro y las conductas perceptivas y motoras específicas.

Un ejemplo llamativo de esta relación es la crisis jacksoniana, una crisis epiléptica sensitiva característica descrita por primera vez por el neurólogo John Hughlings Jackson. En este tipo de crisis epiléptica el entumecimiento y las parestesias (sensaciones inapropiadas como quemazón o pinchazo) comienzan en un lugar y se propagan por todo el cuerpo. Por ejemplo, el entumecimiento puede empezar en las puntas de los dedos, extenderse a la mano, subiendo por el brazo, atravesando el hombro, la espalda, y a lo largo de la pierna del mismo lado. Esta secuencia se explica por la disposición de las entradas del cuerpo en la corteza somatosensitiva; la convulsión comienza en la parte lateral de la corteza, en la zona de representación de la mano, y se propaga por la corteza hacia la línea media (véase Fig. 20-4).

La representación interna del espacio personal es modificable por la experiencia

Hasta hace poco se suponía simplemente que los mapas corticales de la superficie corporal estaban integrados, que las vías desde los receptores cutáneos hasta la corteza quedaban fijas en fases tempranas del desarrollo. Pero los mapas corticales sí varían, incluso en los adultos, con el *uso* de las vías aferentes. Para demostrarlo resultaron especialmente importantes dos estudios. Primero, un estudio de animales normales demostró que los detalles de los mapas topográficos varían considerablemente de un individuo a otro. Como este estudio no diferenciaba los efectos de la experiencia de los atribuibles a la dotación genética, se realizó una segunda serie de experimentos para determinar las contribuciones relativas de los genes y la experiencia a esta variabilidad.

En este experimento se entrenó a monos para que tocaran discos giratorios con la punta de los dedos para obtener gránulos de comida. Después de varios meses de tocar los discos, el área de la corteza dedicada a las puntas de los dedos medios se había expandido notablemente, a expensas de las falanges proximales vecinas, que no entraban en contacto con la superficie en movimiento. Estos resultados sugieren que el uso de las puntas de los dedos fortalece las conexiones entre las regiones cutáneas estimuladas y la corteza, en algún lugar a lo largo de la vía somatosensitiva (Fig. 20-7).

El uso intensivo o el desuso producen cambios aún más espectaculares en estas conexiones. Se han estudiado varios monos al cabo de 10 años o más de desaferenciar por completo una extremidad superior lesionando todos los nervios sensitivos que inervan el brazo. En todos estos monos la representación cortical de la cara (donde la inervación permanecía intacta) se había expandido al área contigua que representaba la mano antes de la desaferenciación, de forma que la estimulación de la cara provoca respuestas en el área que normalmente representa la mano. Estas variaciones se producen en una extensa zona de la corteza: hasta en un tercio del mapa destinado a la superficie corporal, un área de unos 10 mm de corteza, las conexiones que representan las manos han sido reemplazadas por las que representan la cara.

¿Qué mecanismos subyacen a estos cambios? Las pruebas más recientes sugieren que las conexiones aferentes a las neuronas de la corteza sensitiva somática se forman basándose en la activación correlacionada. ¡Se piensa que las células que se activan juntas se conectan! Michael Merzenich y sus colaboradores pusieron a prueba esta idea

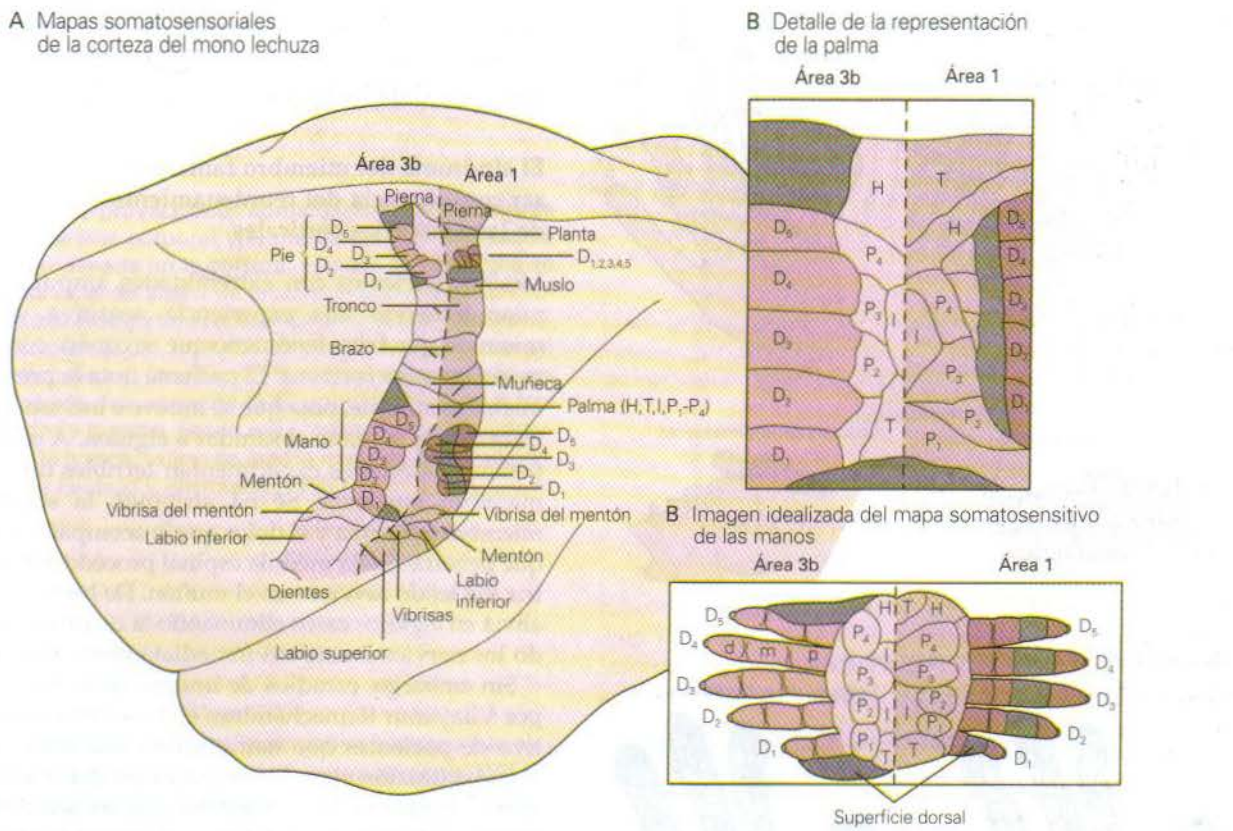


Figura 20-6. Cada una de las cuatro áreas de la corteza somatosensitiva primaria (áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 y 2) posee su propia representación completa de la superficie corporal. (Adaptado de Kaas y cols, 1981.)

A. En esta visión dorsolateral del cerebro del mono lechuza se muestran los mapas somatosensitivos de las áreas 3b y 1. Los dos mapas son más o menos imágenes en espejo. Cada uno de los dedos de las manos y los pies está representado individualmente (D_1 a D_5).

B. Representación más detallada de las almohadillas sin pelo de las palma en las áreas 3b y 1. Éstas incluyen las almohadillas palmares (numeradas en orden P_4 a P_1), dos almohadillas insulares (I), dos almohadillas hipotenares (H) y dos almohadillas tenares (T).

C. Mapa idealizado de las manos basado en el estudio de un gran número de monos. La representación de la palma y de los dedos refleja en la corteza la magnitud de la inervación de cada área palmar. Las cinco almohadillas digitales (D_1 a D_5) comprenden los segmentos distal, medio y proximal (d, m, p).

conectando quirúrgicamente las superficies cutáneas de dos dedos vecinos de un mono. Este procedimiento asegura que los dedos conectados siempre se emplean juntos y por lo tanto aumenta la correlación de las aferencias desde la superficie cutánea de los dedos vecinos. Al aumentar de esta manera la correlación de la actividad de los dedos vecinos se suprime la discontinuidad que normalmente es evidente entre las zonas de la corteza somatosensitiva que reciben estímulos de estos dos dedos (Fig. 20-8). Por ello, la delimitación de los patrones de conexión no sólo está programada genéticamente, sino que también se desarrolla *normalmente* mediante el aprendizaje, por las correlaciones temporales en los patrones de aferencias.

La representación cortical del área de la mano humana puede modificarse

¿Se produce también en el cerebro humano una reorganización de las fibras aferentes? En la actualidad se puede emplear la magnetoencefalografía para elaborar mapas funcionales de la mano en sujetos normales con una precisión de milímetros. Esta técnica de imagen se ha utilizado para comparar el área de la mano en la corteza de seres humanos adultos normales con la de pacientes con una fusión congénita de los dedos (sindactilia). Los pacientes con este síndrome no tienen dedos independientes, su mano se parece mucho a un puño, de forma que la actividad nerviosa de una parte de la mano siempre se correlaciona con la actividad en todas las partes restantes. El tamaño de la representación en la corteza de la mano sindactílica es mucho menor que el de la persona normal, y dentro de esta representación empequeñecida los dedos no están organizados de forma somatotópica, como los están los dedos separados (Fig. 20-9).

Sin embargo, cuando se separaron quirúrgicamente los dedos de un paciente, cada uno de los dedos recién separados adquirió en semanas una representación individual en la corteza. La nueva representación de la mano

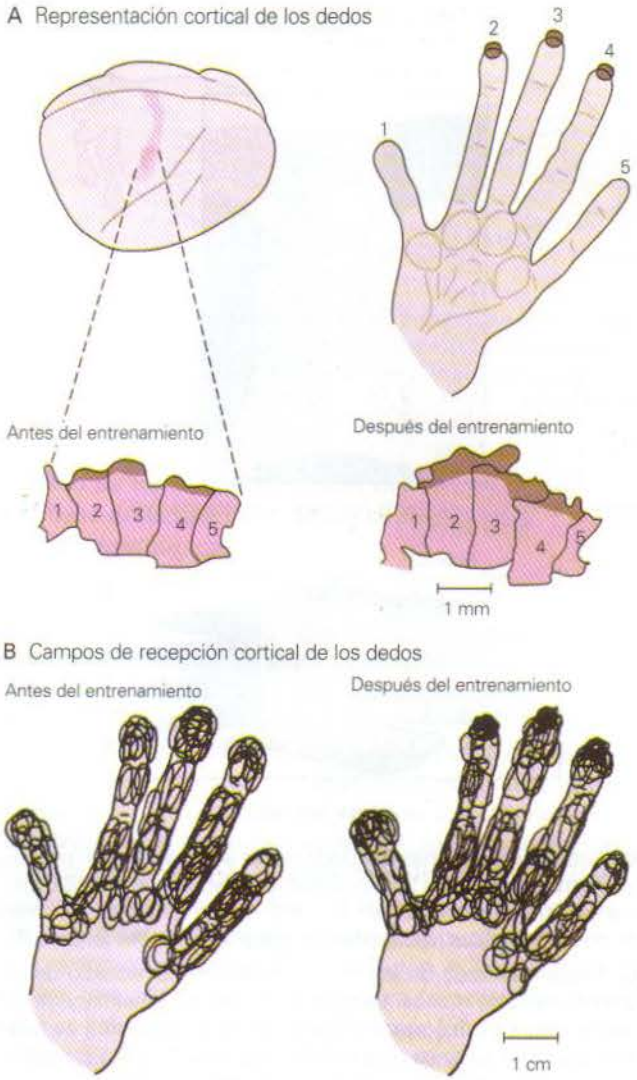


Figura 20-7. El aumento del uso de determinados dedos aumenta su representación cortical. (Adaptado de Jenkins y cols, 1990.)

A. Se muestran, antes y después del entrenamiento, las regiones del área cortical 3b que representan la superficie de los dedos en un mono adulto. Durante el período de entrenamiento, el mono realizaba una tarea que requería el empleo repetido, durante una hora al día, de las puntas de las falanges distales de los dedos 2, 3 y, ocasionalmente, 4. Existe un aumento sustancial de la representación cortical de los dedos estimulados después del entrenamiento (**marrón**).

B. Se identificaron antes y después del entrenamiento las células cuyos campos receptivos estaban situados en la superficie de los dedos. El campo receptivo de una neurona cortical es el área de la piel cuya estimulación táctil estimula o inhibe una célula. Después del entrenamiento, el número de campos receptivos en las falanges distales de los dedos 2, 3 y 4 es mayor que antes del aprendizaje (indicado por la mayor densidad de los contornos).

ocupaba de 3 a 9 mm de corteza, casi la correspondiente a la representación normal de la mano y la distancia normal entre cada dedo (Fig. 20-10).

El síndrome del miembro fantasma puede ser consecuencia del reordenamiento de las aferencias corticales

Muchos pacientes con extremidades amputadas continúan teniendo una experiencia sensitiva vívida del miembro que falta, fenómeno que se conoce como *síndrome del miembro fantasma*. El paciente nota la presencia del miembro ausente, nota que se mueve e incluso siente que trata de dar la mano al saludar a alguien. A menudo, las personas afectadas experimentan terribles dolores en el miembro fantasma. Se ha atribuido la sensación de miembro fantasma y el dolor que le acompaña a impulsos que penetran en la médula espinal procedentes de la cicatriz del tejido nervioso en el muñón. De hecho, el dolor se alivia en algunos casos eliminando la cicatriz o seccionando los nervios sensitivos inmediatamente por encima.

Sin embargo, estudios de imagen recientes realizados por Vilayanur Ramachandran en la corteza somatosensitiva de pacientes que han perdido una mano sugieren otra explicación para las sensaciones del miembro fantasma. Estos estudios muestran que las sensaciones del miembro fantasma se deben a reordenamientos de los circuitos corticales. Las vías aferentes vecinas a la zona normalmente ocupada por las aferencias de la mano se expanden hacia esta última, igual que ocurre en monos con extremidades desaferenciadas. Actualmente se han examinado más de media docena de pacientes, y en todos ellos el área de la corteza que representaba la mano antes de la amputación recibía aferencias de por lo menos otro lugar de la piel. Ramachandran lo ha denominado *reelaboración del mapa de las sensaciones referidas*. Estas sensaciones referidas no se distribuyen al azar por el cuerpo. Algunos pacientes tienen dos lugares de sensibilidad referida de la mano ausente, una de la cara y otra de la parte superior del brazo (Fig. 20-11).

Estas sensaciones referidas son totalmente predecibles por el hecho de que las aferencias procedentes de la cara y de la parte superior del brazo, que normalmente son contiguas a las de la mano, ocupan el territorio de la corteza destinado anteriormente a las aferencias de la mano amputada. Se ha empleado la magnetoencefalografía para realizar el mapa de las aferencias de la corteza procedentes de la cara, la mano y el pie de algunos de estos pacientes. En cada uno de ellos existe una correspondencia precisa y directa entre un punto de la cara y un dedo concreto (Fig. 20-11A). En sujetos normales las aferencias de una mano intacta están situadas entre las de la cara y las del pie. Sin embargo, en el hemisferio que representa el miembro amputado las áreas que representan la cara y el pie lindan entre sí en la región que antes representaba la mano. Así, los receptores del tacto de la cara estable-

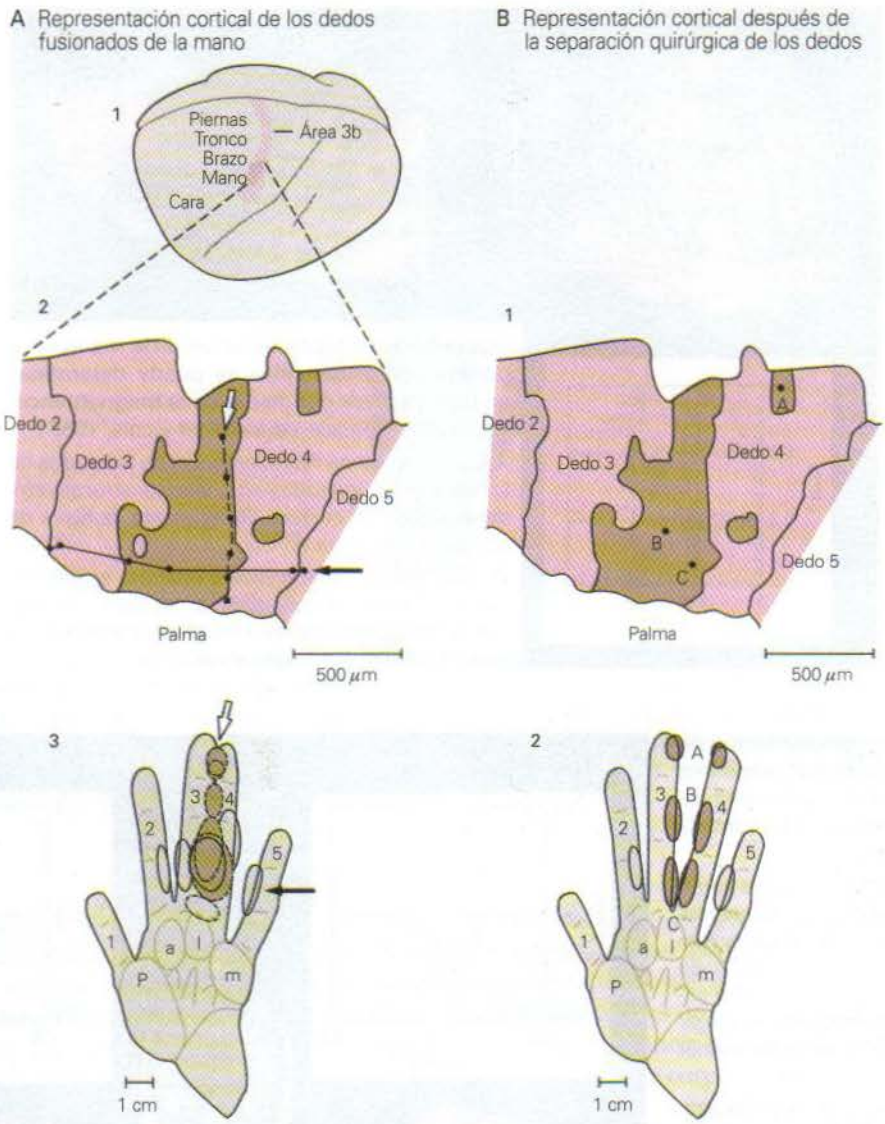


Figura 20-8. Las interrupciones normales de la representación cortical de los dedos de un mono lechuza adulto se difuminan tras la fusión quirúrgica de los dedos. (Adaptado de Clark y cols, 1988.)

A. 1. La visión dorsolateral de la corteza de un mono lechuza muestra la representación del cuerpo del animal en el área 3b de la corteza somatosensitiva primaria. **2.** Este dibujo detallado de parte de la representación de la mano muestra las áreas de los dedos 3 y 4 y de las superficies cutáneas que los rodean 5 meses y medio después de la fusión quirúrgica de esos dedos. Las áreas de representación que se modificaron tras la fusión de los dedos están indicadas en **marrón**. En lugar de la solución de continuidad normal entre los dos dedos 3 y 4, una extensa área común (de 340 a 1000 μm de anchura) representa ahora las partes de los dedos fusionadas. La estimulación de la superficie de cualquiera de los dedos fusionados provoca respuestas en las células corticales de esta zona. Por el contrario, la interrupción entre las áreas que representan los dedos fusionados y los dos dedos independientes vecinos (2 y 5) sigue siendo evidente. Se obtuvieron potenciales provocados en dos series de lugares correspondientes a la estimulación secuencial de los dedos en dos ejes: un eje rostrocaudal (**línea de puntos**) y un eje medial-lateral (**línea continua**). En la parte 2 se muestran los campos receptivos de las neuronas en los lugares de registro. Las flechas **negra** y **blanca** muestran la secuencia de estimulación correspondiente a las secuencias de los lugares de registro que se muestran en la parte 2.

B. Incluso después de separar los dedos fusionados, permanece el área común de representación. Por lo tanto, la mezcla de la representación de los dedos 3 y 4 tiene lugar a nivel central, y no se debe a la regeneración periférica que respeta el lugar de contacto. Se obtuvieron potenciales provocados en los puntos A, B y C del área 3b de la corteza (**1**) estimulando en lugares diferenciados los dedos 3 y 4 (**2**).

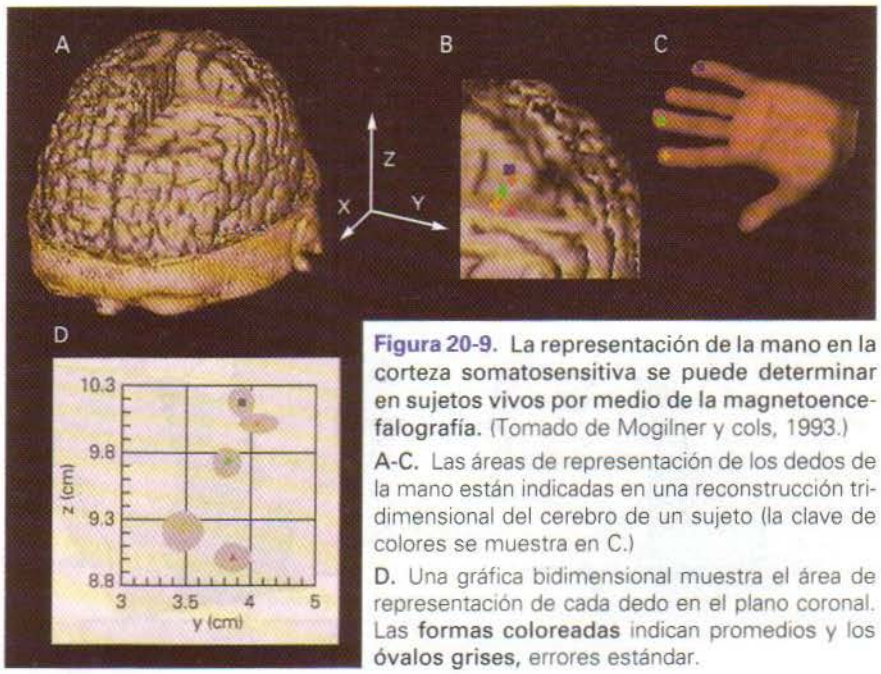


Figura 20-9. La representación de la mano en la corteza somatosensitiva se puede determinar en sujetos vivos por medio de la magnetoencefalografía. (Tomado de Mogilner y cols, 1993.)

A-C. Las áreas de representación de los dedos de la mano están indicadas en una reconstrucción tridimensional del cerebro de un sujeto (la clave de colores se muestra en C.)

D. Una gráfica bidimensional muestra el área de representación de cada dedo en el plano coronal. Las **formas coloreadas** indican promedios y los **óvalos grises,** errores estándar.

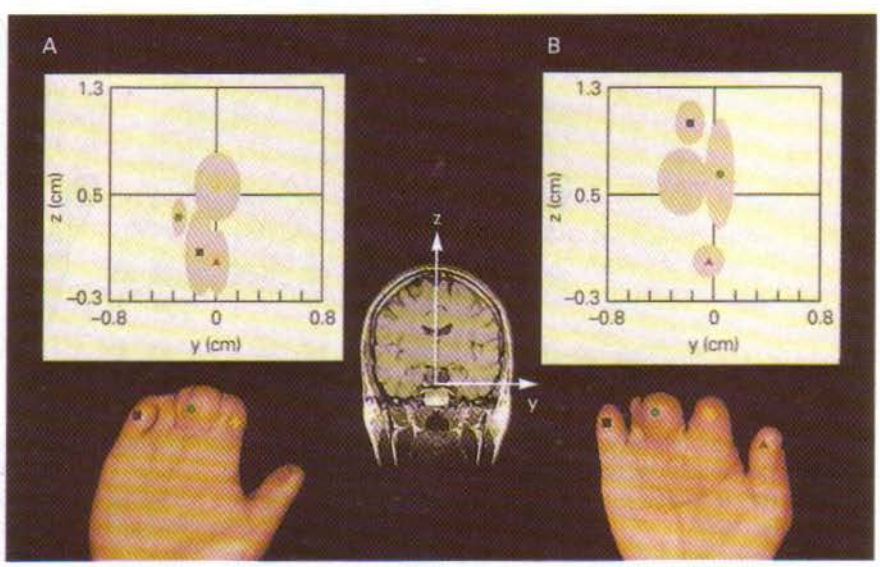


Figura 20-10. Área de representación de la mano en la corteza somatosensitiva después de la corrección quirúrgica de la sindactilia de los dedos 2 a 5. (Tomada de Mogilner y cols, 1993.)

A. El mapa preoperatorio de un paciente con sindactilia muestra que la representación cortical del pulgar, índice, medio y meñique es anormal y carece de organización somatotópica. Por ejemplo, la distancia entre los lugares de representación del pulgar y el meñique es significativamente menor de lo normal.

B. Veintiséis días después de la separación quirúrgica de los dedos 2 a 5 la organización de las entradas procedentes de los dedos es somatotópica. La distancia entre los lugares de representación del dedo pulgar e índice se ha incrementado hasta 1.06 cm.

cen conexiones con neuronas de la corteza a las que normalmente acceden conexiones de los receptores de la mano ausente.

El espacio extrapersonal real, así como el imaginado y el recordado, está representado en la corteza asociativa parietal posterior

Las neuronas de la corteza somatosensitiva primaria se proyectan a áreas somatosensitivas de orden superior del lóbulo parietal anterior, así como a las áreas de asociación multimodales de la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7 de Brodmann). Las áreas de asociación parietal posteriores reciben también aferencias de los sistemas visual y auditivo, y del hipocampo. Por tanto, estas áreas parietales posteriores integran la información somatosensitiva junto a otras modalidades sensitivas, una integración que resulta necesaria para la percepción tridimensional y la manipulación planificada de objetos.

En ningún lugar está más clara la relación entre los procesos mentales superiores y la transmisión de señales en las neuronas que en la corteza parietal posterior. Las

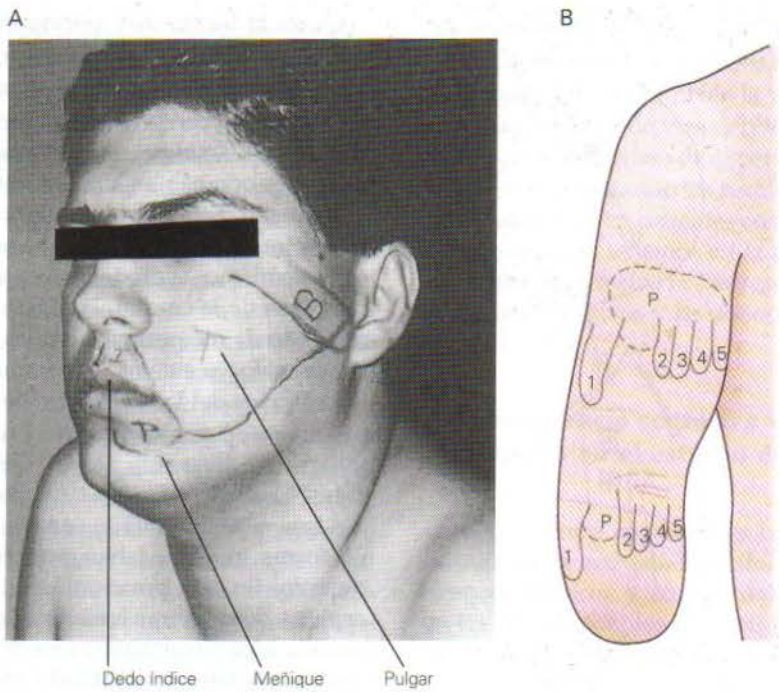


Figura 20-11. Se pueden provocar sensaciones de miembro fantasma tocando la cara. (Tomado de Ramachandran, 1993.) A. La fotografía muestra el lado izquierdo de la cara de un paciente con la mano amputada. Las marcas indican los lugares en los que la estimulación (tocar la cara con una torunda de algodón) desencadena sensaciones referidas a los dedos fantasma. Las regiones del cuerpo que evocan sensaciones referidas se denominan *campos de referencia*. La estimulación de la región marcada con la letra P siempre provocaba sensaciones en el pulgar fantasma, la estimulación de la M en el meñique y la de la I en el índice. Se estudió al paciente cuatro semanas después de la amputación. B. Las sensaciones referidas se localizan en este paciente en dos áreas distintas, un área próxima a la línea de amputación y otra 6 cm por encima de la flexura del codo; los mapas son casi idénticos, salvo por la ausencia de las puntas de los dedos en el mapa superior. Cuando el paciente imaginaba que estaba pronando su antebrazo fantasma, todo el mapa se desplazaba aproximadamente 1.5 cm en la misma dirección. La estimulación de la piel entre estos dos mapas no desencadenaba sensaciones en el miembro fantasma.

lesiones de esta área no sólo producen déficit sensitivos simples como ceguera, sordera o pérdida de sensibilidad táctil. La lesión del lóbulo parietal posterior produce agnosia, una incapacidad para percibir objetos a través de canales sensitivos que por lo demás funcionan bien. Los déficit de la agnosia son complejos, como defectos en la percepción del espacio, la integración visuomotora y la atención selectiva. Las agnosias que se ven con más frecuencia en las lesiones de la corteza visual parietal posterior derecha figuran entre las más importantes que se pueden dar en enfermos neurológicos. Una agnosia especialmente llamativa es la *astereognosia*, la incapacidad para reconocer objetos por el tacto. Esta agnosia se suele acompañar de parálisis izquierda.

Los pacientes con astereognosia presentan un defecto llamativo de la propia imagen del lado izquierdo de su cuerpo, así como un déficit en la percepción del mundo exterior en el lado izquierdo. Por ejemplo, algunos enfermos no se visten, desvisten o lavan la parte afectada *(síndrome de desatención personal)*. Los pacientes pueden negar que sean suyos el brazo o la pierna izquierda, llegando a decir: «¿Quién me ha metido este brazo en la cama?» Como la idea de que la extremidad izquierda les es completamente ajena, los pacientes parecen negar la existencia de cualquier parálisis en esa extremidad, y pueden querer irse de alta prematuramente del hospital porque creen que no les ocurre nada. Estos pacientes parecen perder parte de la conciencia de sí mismos.

En algunos pacientes con el síndrome de desatención la agnosia sensorial se extiende desde el espacio personal (la autoimagen del cuerpo) al espacio peri y extrapersonal *(agnosia espacial)*. En estos casos, por ejemplo, está gravemente alterada la capacidad de copiar la parte izquierda de un dibujo. El paciente puede dibujar una flor que sólo tiene pétalos en la parte derecha de la planta. Cuando se le pide que copie un reloj, puede ignorar los números de la parte izquierda de la esfera, tratar de apiñar todos los números en la mitad derecha del reloj, o tratar de dibujarlos en un lado saliéndose de la esfera (Fig. 20-12).

Un ejemplo especialmente notable de agnosia espacial se observa en los autorretratos realizados por un artista

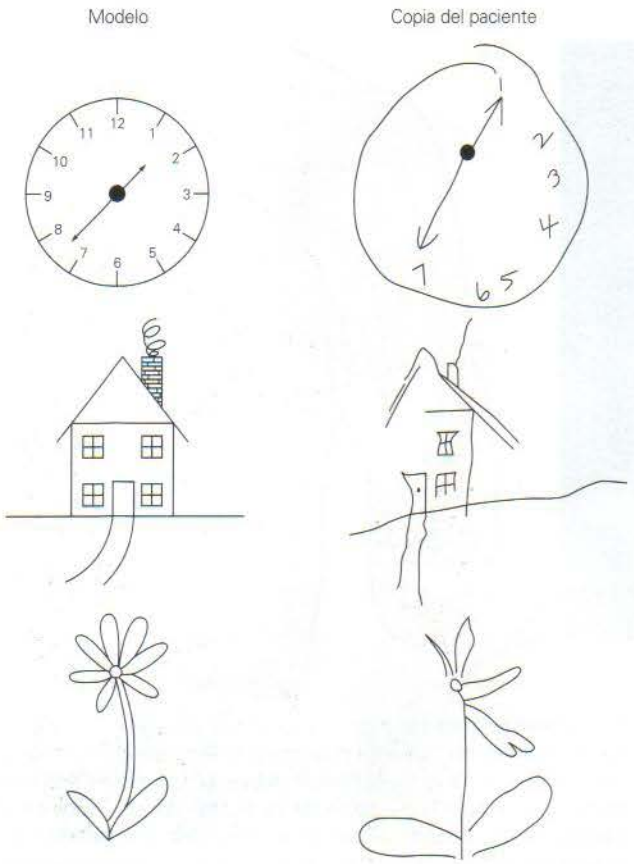


Figura 20-12. Los tres dibujos de la parte derecha se hicieron a partir de los modelos del lado izquierdo por pacientes con agnosia visual unilateral después de lesiones de la corteza parietal posterior derecha. (Tomado de Bloom y Lazerson, 1988.)

alemán que sufrió un ictus que afectó a su corteza parietal posterior derecha (Fig. 20-13). Los retratos realizados a los dos meses y a los tres meses y medio del accidente vascular cerebral mostraban una profunda agnosia del lado izquierdo de la cara. La agnosia persistía, aunque en menor grado, incluso después de que el paciente se encontrara prácticamente recuperado al cabo de nueve meses.

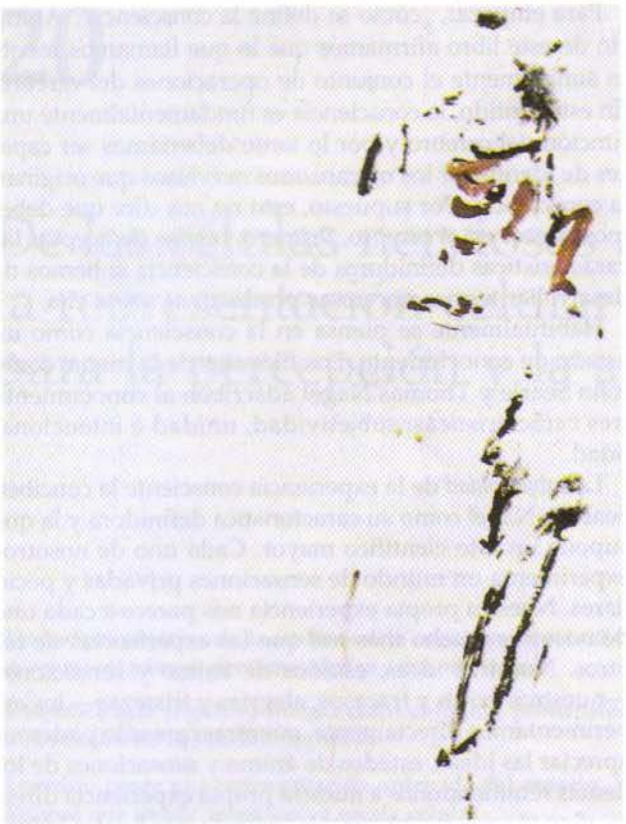
La agnosia espacial de estímulos puede ser muy selectiva. Los estudios de pacientes con síndrome de desatención después de lesiones hemisféricas derechas han revelado déficit selectivos importantes en la percepción de las formas de los objetos. Estos pacientes son incapaces de «ver» todas las partes de un objeto, incluso aunque las vías visuales estén intactas, y sin embargo son capaces de reconocer el objeto (Fig. 20-14). Estos hallazgos clínicos proporcionaron las primeras pruebas de la existencia de que las vías perceptivas normales incluyen circuitos diferenciados para ocuparse de 1) la forma global del objeto y 2) componentes locales de la forma global (Fig. 20-15).

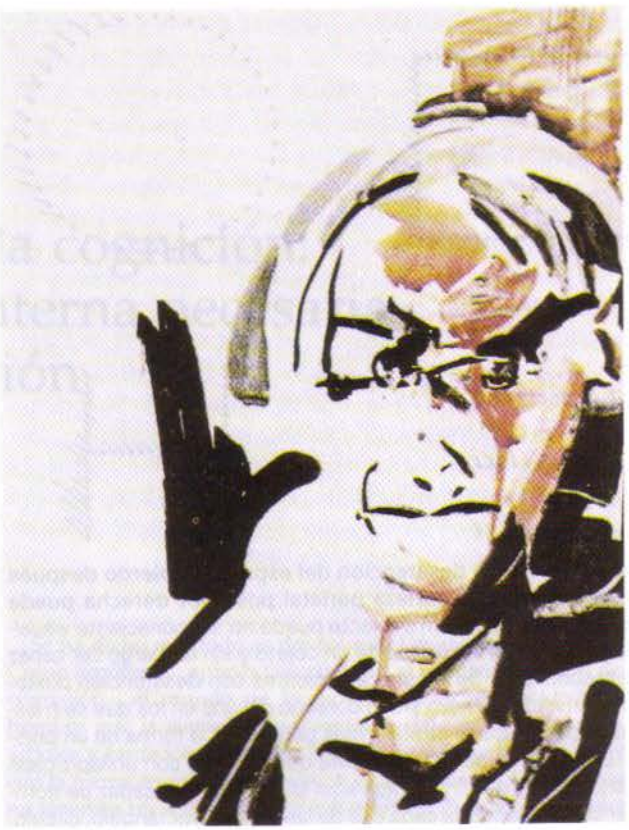
Quizá la forma más fascinante de desatención sensorial es la *agnosia de representación*, en la cual el campo visual izquierdo o el derecho son pasados por alto en la representación interna de una escena. Fue Edoardo Bisiach en Milán el primero en observarlo en un grupo de pacientes que habían sufrido lesiones en el lóbulo parietal derecho. Estando los pacientes sentados en el cuarto de exploración del hospital, se les pidió que se imaginaran a sí mismos sentados frente a la catedral, en la principal plaza de la ciudad, la Piazza del Duomo, y que describieran de memoria los edificios principales en torno a la plaza. Estos sujetos eran capaces de identificar todos los edificios del lado derecho de la plaza (el mismo lado de la lesión) pero no podían recordar los del lado izquierdo, incluso aunque los edificios les eran muy conocidos. Después se pidió a los pacientes que se imaginaran que estaban situados en las escaleras de la catedral, de forma que quedaban invertidas la derecha y la izquierda. En esta posición imaginada los pacientes eran capaces de nombrar los edificios que les había sido imposible identificar antes, pero ahora no podían identificar los que habían nombrado anteriormente (Fig. 20-16).

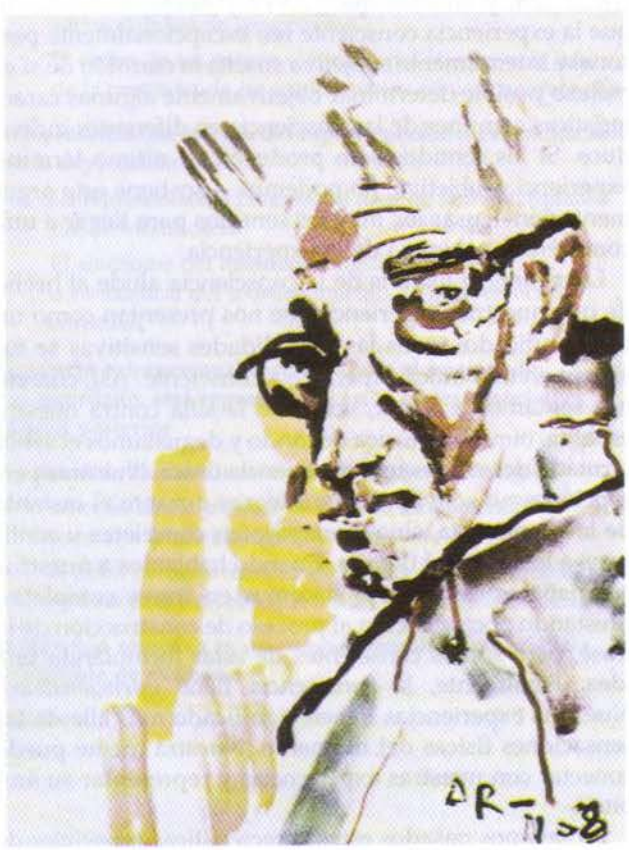
Esto sugiere que la memoria del espacio extrapersonal se almacena en un marco de referencia *centrado en el cuerpo* (véase en el Recuadro 25-1 cómo se tratan los marcos de referencia retinotópicos centrados en la cabeza y en el cuerpo). Está claro que los pacientes de Milán tenían un recuerdo completo de toda la plaza y un acceso completo a ese recuerdo. Sin embargo, descuidaban la mitad izquierda del espacio recordado, de la misma manera que descuidaban la mitad izquierda del campo visual en la realidad, porque eran incapaces de acceder a las imágenes asociadas a su lado izquierdo, el opuesto a la lesión, o recordarlas. Así, se accede a los recuerdos de cada mitad del campo visual a través del hemisferio opuesto.

Los recientes estudios con PET de sujetos normales indican que cuando los sujetos cierran los ojos y visualizan un objeto como la letra «a», la visualización recoge actividad en la corteza visual primaria, de la misma forma que cuando se ve con los ojos el objeto real. Es decir, las imágenes visuales imaginadas son generadas por los mismos componentes del sistema visual que las imágenes reales producidas por estímulos externos. Así, la lesión de la corteza parietal posterior, que altera la percepción visual real, también altera la imaginería visual. Además,

Figura 20-13. (Página opuesta). **Autorretratos realizados por un artista después de una lesión de la corteza parietal posterior derecha.** Los retratos fueron dibujados a los 2 meses después del ictus (superior izquierdo) a los 3.5 meses (superior derecho), a los 6 meses (inferior izquierdo) y a los 9 meses (inferior derecho), momento en el que el artista se había recuperado en gran medida. Los primeros retratos muestran una grave desatención del lado de la cara opuesto a la lesión. (Tomado de Jung, 1974.)







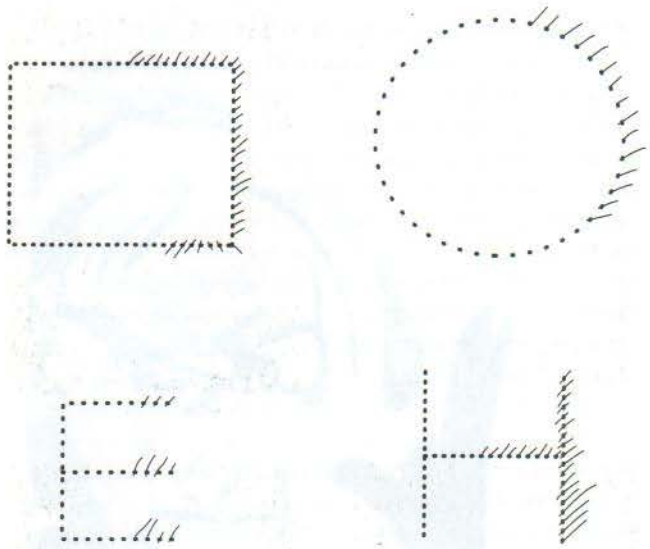


Figura 20-14. La desatención del espacio izquierdo después de la lesión de la corteza parietal posterior derecha puede ser muy selectiva. Un paciente puede no ser consciente visualmente de todas las partes de un objeto y sin embargo ser capaz de reconocerlo. Se mostró a pacientes con desatención posterior a un ictus del hemisferio derecho dibujos en los que se mostraba con puntos (u otras formas pequeñas) la forma de un objeto. Después se pedía al paciente que marcara con un lápiz cada punto. En la figura mostrada aquí el paciente era capaz de nombrar adecuadamente cada una de las formas (rectángulo, círculo, letra E, letra H) pero cuando se le pidió que marcara con un lápiz cada punto pasó por alto la mitad izquierda de cada objeto. (Adaptado de Marshall y Halligan 1995.)

muchas tareas que requieren imágenes visuales de la memoria recogen una intensa actividad de la corteza parietal posterior, lo que sugiere que ¡en su imaginación, los individuos orientan su cuerpo respecto a la figura imaginada! Probablemente es esta orientación imaginada lo que falta en los pacientes con agnosia de representación.

¿Es accesible la consciencia al análisis neurobiológico?

La consciencia plantea problemas fundamentales para una teoría biológica de la mente

Al estudiar la agnosia visual estamos empezando a abordar uno de los aspectos fundamentales de la neurociencia cognitiva, realmente de toda la ciencia: la naturaleza de la consciencia. El carácter especial de la consciencia desata un apasionado interés y debate entre los filósofos de la mente, porque para algunos resulta difícil ver cómo la consciencia se podría explicar en términos físicos reduccionistas.

Para empezar, ¿cómo se define la consciencia? Al inicio de este libro afirmamos que lo que llamamos mente es simplemente el conjunto de operaciones del cerebro. En este sentido, la consciencia es fundamentalmente una función del cerebro y por lo tanto deberíamos ser capaces de identificar los mecanismos nerviosos que originan la consciencia. Por supuesto, esto no nos dice qué debemos buscar en el cerebro. Primero, hemos de aceptar las características definidoras de la consciencia si hemos de desarrollar teorías nerviosas productivas sobre ella.

Habitualmente se piensa en la consciencia como un estado de conocimiento. Los filósofos de la mente como John Searle y Thomas Nagel adscriben al conocimiento tres características: subjetividad, unidad e intencionalidad.

La *subjetividad* de la experiencia consciente la conciben Searle y Nagel como su característica definidora y la que supone un reto científico mayor. Cada uno de nosotros experimenta un mundo de sensaciones privadas y peculiares. Nuestra propia experiencia nos parece a cada uno de nosotros mucho más *real* que las experiencias de los otros. Nuestras ideas, estados de ánimo y sensaciones —nuestros éxitos y fracasos, alegrías y tristezas— los experimentamos directamente, mientras que sólo podemos apreciar las ideas, estados de ánimo y sensaciones de los demás remitiéndonos a nuestra propia experiencia directa. ¿Son el azul que tú ves y la lavanda que hueles idénticos al azul y lavanda que yo veo y huelo? El hecho de que la experiencia consciente sea excepcionalmente personal e intensamente subjetiva suscita la cuestión de si es incluso posible determinar objetivamente algunas características comunes de la consciencia en diferentes individuos. Si los sentidos sólo producen en último término experiencia subjetiva, no podemos —sostiene esta argumentación— usar los mismos sentidos para llegar a una comprensión objetiva de la experiencia.

La *naturaleza unitaria* de la consciencia alude al hecho de que nuestras experiencias se nos presentan como un todo unificado: todas las modalidades sensitivas se fusionan en una única experiencia consciente. Así, cuando nos sentamos a comer, sentimos la silla contra nuestra espalda, oímos la música de fondo y degustamos el sabor afrutado del vino es una experiencia única. Nuestras percepciones no sólo aparecen íntegras durante el instante de la experiencia, sino que aparecen completas y continuas a lo largo del tiempo. Cuando hablamos a nuestros compañeros de mesa lo hacemos en frases completas, prestando poca atención al proceso de construcción de la frase, pero somos conscientes de estar formulando una idea. Finalmente, la consciencia tiene *intencionalidad*. Nuestras experiencias tienen significado más allá de las sensaciones físicas del momento. Nuestra mente puede conectar con nuestras experiencias y representar su ámbito.

En tiempos pasados estas características especiales de la consciencia indujeron a muchos filósofos a concebir la

mente desde un punto de vista dualista, un punto de vista según el cual el cuerpo existía pero la mente no, y por lo tanto la mente no era una materia adecuada para las ciencias naturales. En la actualidad, casi todos los filósofos contemporáneos de la mente están de acuerdo en que lo que llamamos consciencia deriva de las propiedades físicas del cerebro. Como la consciencia posee propiedades de las que carecen otras funciones cerebrales (subjetividad, unidad e intencionalidad), la explicación física de la mente plantea un problema científico tremendo.

Algunos filósofos de la mente, como Colin McGinn, creen que la consciencia simplemente es inaccesible al estudio empírico porque existen límites de las capacidades cognitivas humanas que reflejan limitaciones inherentes e insuperables de la estructura del cerebro. Por otra parte, Searle y Nagel creen que la consciencia es accesible al análisis por procesos mentales humanos y que no hemos sido capaces de explicarla porque se trata de una *propiedad emergente* del cerebro y por lo tanto diferente de otras propiedades del cerebro que comprendemos, de hecho, es distinta de cualquier otra materia de investigación científica. Finalmente, algunos filósofos, como Daniel Dennett, niegan que exista un problema. Dennett sostiene, como lo hizo el neurólogo John Hughlings Jackson un siglo antes, que la consciencia no es una operación diferenciada del cerebro sino simplemente el resultado de los trabajos de computación de las áreas de asociación del cerebro.

De las tres características de la consciencia la mayor dificultad deriva, como hemos dicho, de sus cualidades subjetivas. La dificultad precisa la ilustran Nagel y Searle de la siguiente manera. Supongamos que tenemos éxito al estudiar la consciencia de una persona registrando la actividad eléctrica de las neuronas de una región de la que se sabe que es importante para la consciencia mientras esa persona realiza una tarea concreta que requiere atención consciente. ¿Cómo analizamos los resultados? ¿Podemos decir que la activación de un grupo de neuronas *causa* una experiencia subjetiva privada? ¿Podemos decir que una salva de potenciales de acción en el tálamo y las cortezas somatosensitivas hace que alguien perciba conscientemente un objeto en su mano y diga si es redondo o cuadrado, duro o maleable? ¿Qué fundamento empírico tenemos para creer que cuando una madre mira a su bebé, la activación de células en la corteza inferotemporal relacionadas con el reconocimiento de caras da origen a la percepción de la cara de su niño?

Hasta el momento no sabemos cómo la activación de neuronas específicas da origen a la percepción consciente ni siquiera en el caso más sencillo. De hecho, según Searle, carecemos por completo de un modelo teórico de cómo un fenómeno *objetivo* —señales eléctricas en el cerebro de una persona— puede causar una experiencia *subjetiva*, como el dolor. Dado que la consciencia es irreductiblemente subjetiva, está fuera del alcance de la ciencia tal y como la practicamos *en la actualidad*.

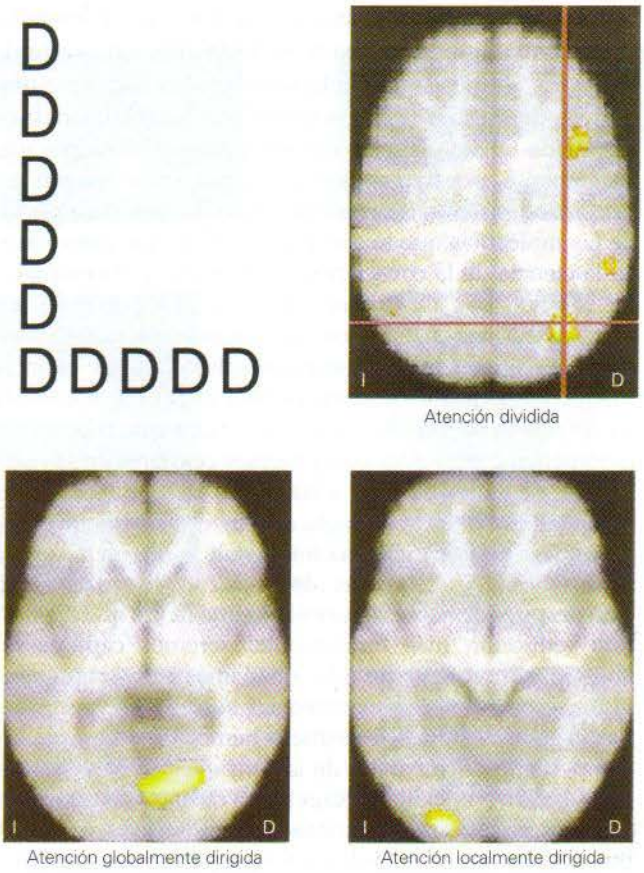


Figura 20-15. El sistema visual tiene circuitos independientes para centrar la atención en las características globales o locales de un objeto. La letra I compuesta de «Des» (**parte superior izquierda**) posee características globales (la forma de la letra I) y características locales (las des) a las que se puede dirigir la atención de forma selectiva. Cuando los sujetos dirigen la atención a las características globales de la figura, aumenta la actividad en el área visual V3 (**parte inferior izquierda**). La atención a las características locales activa el área visual V2 (**parte inferior derecha**). El área V3 está menos organizada retinotópicamente que el área visual V2. También parece haber una especialización hemisférica; la atención a las características globales causa más actividad en la corteza visual del hemisferio derecho, mientras que la atención a características locales produce más actividad en la corteza visual del hemisferio izquierdo. Cuando el sujeto desplaza repetidamente la atención de las características locales a las globales, se activan áreas de la corteza parietal y prefrontal (**parte superior derecha**). Estas tres imágenes demuestran la existencia de un sistema responsable de la atención visual dirigida. En las etapas tempranas del procesamiento visual las regiones parietales (y posiblemente las prefrontales) regulan la actividad para centrar la atención en los componentes globales de la escena visual. (Adaptado de Fink y cols, 1996.)

Como la ciencia, tal y como la practicamos hoy, utiliza un enfoque básicamente un enfoque reduccionista de los fenómenos, no puede, según Nagel, abordar la consciencia sin un cambio importante del método, uno que permitiera la demostración y el análisis de los *elementos* de la

experiencia subjetiva. Estos elementos probablemente serán los componentes básicos de la función cerebral, como los átomos y las moléculas son los componentes básicos de la materia. De acuerdo con Nagel, las reducciones de objeto a objeto no son problemáticas porque entendemos, por lo menos en principio, cómo surgen las propiedades de un determinado tipo de materia a partir de las moléculas que lo componen. De lo que carecemos en la ciencia de la consciencia es de reglas para extrapolar propiedades subjetivas (consciencia) a partir de las propiedades de los objetos (neuronas conectadas entre sí). Nagel sostiene que nuestra absoluta falta de conocimiento respecto a los elementos de la experiencia subjetiva no nos debe impedir descubrir reglas que relacionen fenómenos conscientes con procesos celulares en la neurona. De hecho, sólo será a través de la acumulación de información sobre la biología celular como obtendremos datos para pensar de forma inteligente sobre un tipo más fundamental de reducción, de lo físico a lo subjetivo. Y sólo después de haber desarrollado una teoría que soporte esta reducción más fundamental seremos capaces de abordar el problema de relacionar unas actividades nerviosas específicas con experiencias subjetivas específicas. Para llegar a esta teoría primero hemos de descubrir los componentes elementales de la conciencia subjetiva. Este descubrimiento, sostiene Nagel, será de enorme magnitud y supondrá importantes consecuencias, y puede requerir una revolución en la biología y muy probablemente una transformación completa del pensamiento científico.

Figura 20-16. Cuando se pidió a pacientes con lesiones de la corteza parietal posterior derecha que recordaran de memoria puntos de referencia en torno a la plaza de la catedral de Milán, fueron capaces de describir los del lado derecho pero pasaron por alto los del izquierdo. Los círculos **azules** del plano de la página siguiente representan los edificios de referencia recordados desde la **perspectiva A**, el punto situado frente a la catedral; los círculos **verdes** representan los edificios de referencia recordados desde la **perspectiva B**, situada sobre las escaleras de la catedral. (Basado en Bisiach y Luzzatti, 1978.).

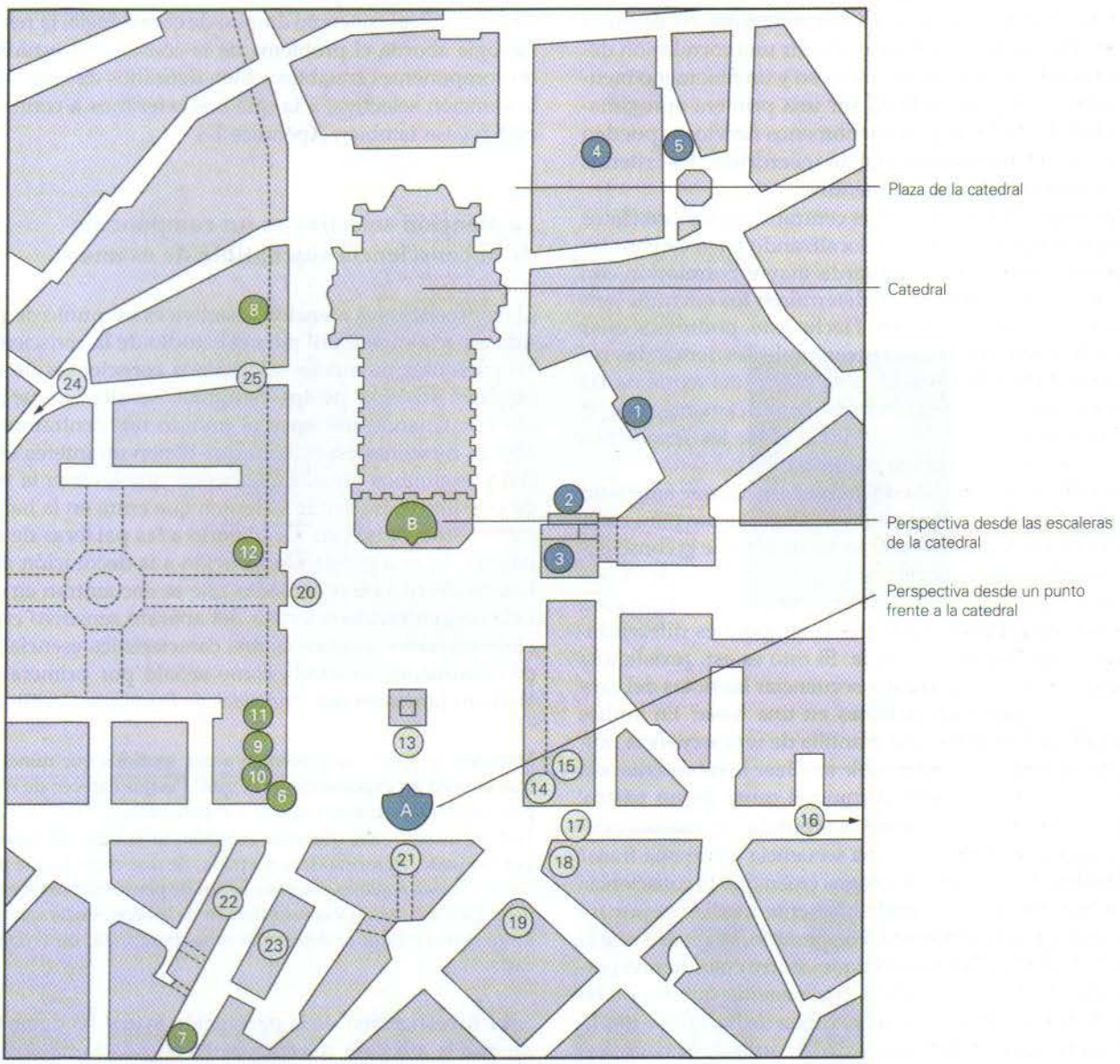
A pesar de las precauciones filosóficas, los neurobiólogos han adoptado un enfoque reduccionista de la consciencia

El objetivo de la mayoría de los neurocientíficos que trabajan sobre la consciencia es mucho más modesto que el contemplado por Nagel. No necesariamente trabajan en pro de una revolución del pensamiento científico. Aunque los neurocientíficos todavía tienen que pelear con las dificultades de definir la consciencia experimentalmente, estas dificultades no parecen ser totalmente insalvables. Este optimismo se debe en parte al hecho de que los neurocientíficos no se ocupan de forma inmediata de la naturaleza subjetiva y unitaria de la consciencia.

Quizá es el físico Steven Weinberg quien mejor expresa la actitud de los neurocientíficos: «No sé cómo nadie que no sea George sabrá nunca cómo se siente uno siendo George. Por otra parte, puedo creer fácilmente que seremos capaces de explicar, por lo menos en principio, de forma reduccionista toda la conducta de George, comprendiendo lo que dice acerca de cómo se siente, y que la consciencia será uno de los conceptos emergentes de orden superior que aparecerá en esta ecuación».

De hecho, los neurocientíficos han sido capaces de avanzar considerablemente en la comprensión de la neurobiología de la percepción sin tener que dar cuenta de la experiencia individual. La filósofa Patricia Churchland nos recuerda que la neurociencia cognitiva ha realizado progresos en la comprensión de la base nerviosa de la percepción del color sin abordar si cada uno de nosotros ve el mismo azul. Como se ha realizado un progreso considerable en la comprensión de la percepción de los colores sin tener que explicar sus cualidades subjetivas, o *qualia*, quizá la cuestión sobre los qualia no tiene tanto significado en un enfoque neurobiológico de la conducta. Como veremos en capítulos posteriores, el cerebro elabora en efecto nuestra percepción de un objeto, pero la percepción resultante no es *arbitraria* y parece corresponder a propiedades físicas del objeto determinadas de forma independiente. Lo que no conocemos es cómo los potenciales de acción originan significados. ¿Por qué ve usted una *cara* cuando descargan potenciales de acción las neuronas de la corteza temporal inferior?

Aunque Churchland concede que la subjetividad de la consciencia dificulta especialmente la neurobiología de la consciencia, no cree que el problema sea insalvable en


Plaza de la catedral
Catedral
Perspectiva desde las escaleras de la catedral
Perspectiva desde un punto frente a la catedral

principio. Para empezar, aunque las percepciones más simples, como la forma de un objeto que palpamos con la mano, son hasta cierto punto subjetivas, la calidad subjetiva de la percepción no impide que una tercera persona evalúe de forma objetiva los datos experimentales sobre lo que está percibiendo quien percibe. Algunas características de la percepción, incluso *qualia* específicos, pueden correlacionarse por lo tanto con los mismos patrones de actividad neuronal en sujetos diferentes en diversas circunstancias. Si es posible discernir una correlación detallada entre un fenómeno nervioso y un fenómeno mental, esta descripción debería ser una primera aproximación suficiente de cómo los fenómenos nerviosos pueden originar un fenómeno mental de acuerdo con los criterios razonables de explicación científica.

Por tanto, la tarea inicial es centrarse en los correlatos nerviosos de la consciencia, localizando en el cerebro las neuronas cuya actividad guarda mayor correlación con la experiencia consciente, y determinar los circuitos nerviosos a los que pertenecen. Hecho esto, podremos estar en disposición de terminar por cumplir las demandas superiores de Searle y Nagel: desarrollar una teoría de las correlaciones que descubramos empíricamente, con el fin de formular *leyes de correlación* entre los fenómenos nerviosos y la experiencia subjetiva.

La naturaleza unitaria de la consciencia, que subrayan Searle y Nagel, puede que no sea un obstáculo para crear una neurobiología de la mente. La unidad de la consciencia —nuestra experiencia continua y conectada de los sucesos— debe depender de la capacidad del cerebro para vincular fenómenos espaciales o temporales diferenciados en una única experiencia. Si esto es así, ¿existe una diferencia en principio entre secuenciar las notas del canto de un pájaro y las palabras en una frase? En ambos casos el cerebro posee una plantilla de una secuencia unificada de sonidos. Si es posible analizar la representación nerviosa de una secuencia como el canto de un pájaro, ¿por qué había de ser menos susceptible de análisis neurobiológico, en principio, una secuencia como una frase?

Finalmente, los neurobiólogos creen que la consciencia tiene muchas formas, probablemente mediadas por un sistema nervioso diferente. Por ejemplo, se piensa que el *estado de alerta* —la variación que ocurre cuando una persona se despierta o cuando una persona que no podía responder a órdenes se vuelve capaz de hacerlo— implica la activación del tálamo y de la corteza por neuronas del tronco encefálico y su formación reticular. Se cree que la alerta es una familia de estados que difieren en grado (atención incrementada, indiferencia, inatención, somnolencia) y que están influidos por el estado de ánimo (sorpresa, cólera). Como veremos en el capítulo 45, las variaciones del grado de alerta pueden estar mediadas en parte por los componentes de los principales sistemas reguladores del tronco encefálico —los sistemas colinérgico, dopaminérgico, serotoninérgico y noradrenérgico—, actuando sobre el tálamo y la corteza cerebral. Finalmente, el grado de alerta puede ser generalizado o centrado, como por ejemplo cuando prestamos atención a un objeto del mundo exterior excluyendo los demás.

Probablemente lograremos una comprensión general de la neurobiología de la consciencia estudiando estos estados diferenciados en su forma más simple y relacionando características bien definidas de un estado con variaciones celulares paralelas a ese estado. Así, en lugar de lidiar con el concepto amplio de consciencia, la neurobiología aborda el problema de la consciencia estudiando componentes tratables y bien definidos de ella, como la atención selectiva, a la que nos referimos a continuación (véase también Apéndice D).

La atención selectiva es un componente de la consciencia susceptible de examen

El fenómeno de la atención selectiva es un punto de partida especialmente útil para el estudio de la consciencia. En cualquier momento sólo somos conscientes de una pequeña fracción de los estímulos sensitivos que nos afectan. Cuando miramos el mundo nos centramos en objetos o escenas específicos que tienen un interés especial y excluimos otros. Imaginemos que levanta la vista de este libro para mirar a alguien que entra en la habitación. Usted ya no está atendiendo a las palabras de esta página. Ni está prestando atención a la decoración de la habitación ni a otras personas que se encuentran en ella. Esta concentración selectiva del aparato sensitivo en un elemento entre muchos es una característica esencial del procesamiento sensitivo, como señaló por primera vez William James en sus *Principios de Psicología* (1890):

> Millones de *ítems*... se presentan a mis sentidos que nunca entran bien en mi experiencia. ¿Por qué? Porque carecen de *interés* para mí. *Mi experiencia es aquello a lo que accedo a prestar atención*... Todo el mundo sabe qué es la atención. Es la toma de posesión por la mente, en forma clara y vívida, de uno entre lo que parecen ser varios posibles objetos o series de pensamientos simultáneos. La focalización y concentración de la consciencia son parte de su esencia. Implica dejar unas cosas para tratar otras con eficacia.

La investigación de la percepción visual ha demostrado que la atención selectiva es en realidad una serie de conductas. Michael Posner distingue cuatro componentes de la atención selectiva cuando un organismo se orienta hacia un estímulo novedoso: 1) desconexión o liberación del foco actual de atención, 2) movimiento hacia una nueva localización, 3) conexión en la nueva localización y, habitualmente 4) estado de alerta mantenido.

Los estudios celulares de la corteza parietal posterior de los monos han aportado conocimientos importantes sobre los mecanismos nerviosos de la atención selectiva. Como las neuronas de otras áreas visuales, las neuronas

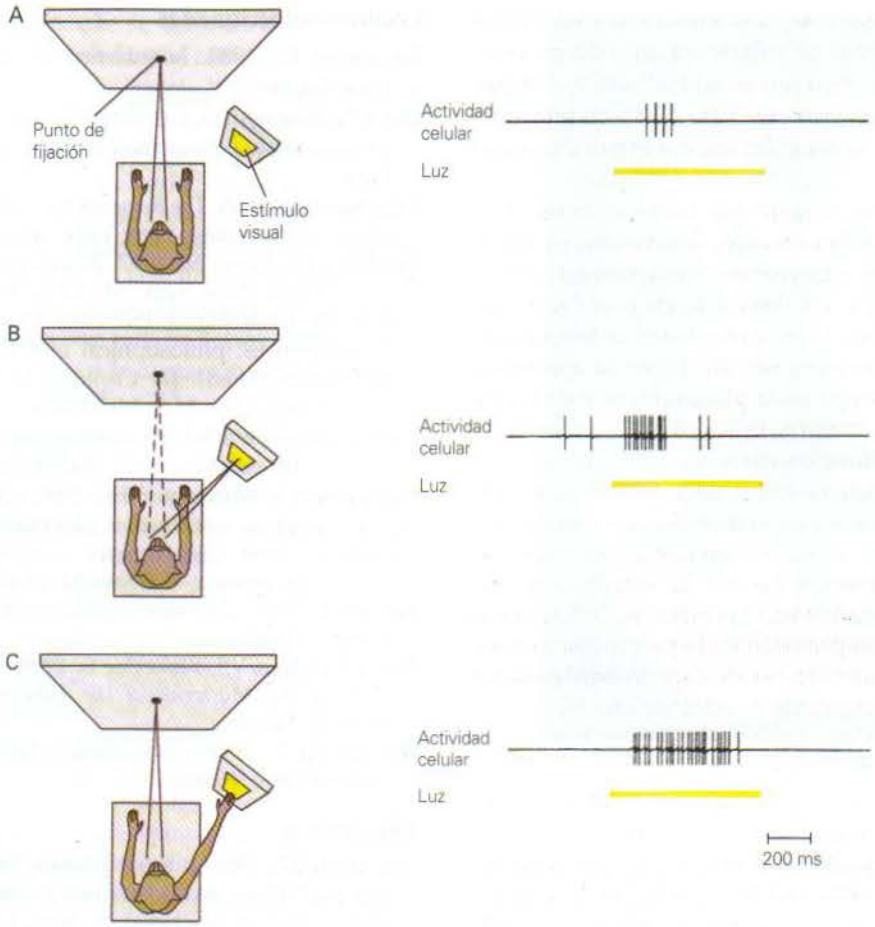


Figura 20-17. Las neuronas de la corteza parietal posterior de un mono responden más eficazmente a un estímulo cuando el animal le presta atención. (Tomado de Wurtz y Goldberg, 1989.)

A. Una mancha luminosa sólo desencadena unos pocos potenciales de acción en una célula cuando la mirada del animal está fija apartada del estímulo.

B. La actividad de la misma célula se facilita cuando el animal se entera visualmente del estímulo a través de un movimiento ocular brusco y rápido.

C. La actividad celular se facilita más cuando el mono toca la mancha, sin mover sus ojos.

parietales responden a la presencia de un estímulo visual en el campo receptivo (véase en el Capítulo 27 la descripción de los campos receptivos visuales). Una notable observación realizada por Robert Wurtz, Michael Goldberg y sus colaboradores indica que la intensidad de estas respuestas depende de si el animal está prestando atención al estímulo (Fig. 20-17). Cuando la mirada del animal está fija apartada del estímulo, existe una moderada respuesta a la aparición del estímulo visual. Pero cuando el mono tiene que prestar atención al estímulo, la misma aferencia retiniana desencadena una respuesta mucho mayor. Esta facilitación es congruente con la observación de que la corteza parietal contribuye a prestar atención selectiva a la localización de objetos en el espacio. Ocurre de forma independiente al tipo de respuesta que el animal da al estímulo. La frecuencia de activación de la neurona aumenta en el mismo grado si el animal mira al estímulo o trata de alcanzarlo mientras mira hacia otro lado.

Esta independencia indica que el aumento de la frecuencia de activación está relacionado específicamente con la atención, y no con la preparación de la respuesta motora. Sin embargo, la corteza parietal posterior sí que establece conexiones con estructuras de la corteza prefrontal que participan en la planificación y ejecución de movimientos de los ojos y las manos. Los estudios realizados por Richard Anderson indican que una de las funciones de la atención selectiva es la intención de dirigir un movimiento de la mano o el ojo hacia un lugar. Aquí vemos una cuestión central del estudio de la cognición: cómo una percepción conduce a un acto voluntario.

La atención selectiva facilita las respuestas de las neuronas en muchas áreas del cerebro. Por ejemplo, las neuronas de la corteza frontal y del tubérculo cuadrigémino

superior se activan más enérgicamente cuando el animal atiende al estímulo. Las células en el área de procesamiento visual de la corteza temporal también responden con más intensidad a los objetos a los que se presta atención. Estos efectos de la atención son evidentes en todo el sistema visual.

Este tipo de pruebas sugiere que la atención selectiva afila nuestra maquinaria sensitiva, una ventaja evidente en la planificación del movimiento. Siguiendo este punto de vista, Francis Crick y Christof Koch han propuesto que las señales de atención que regulan el sistema visual se originan en la corteza prefrontal, el área de asociación multimodal que se ocupa de la planificación y de las estrategias motoras.

Por tanto, los neurocientíficos están empezando a abordar aspectos fundamentales de la consciencia, centrándose en un problema específico susceptible de examen: ¿Cuáles son los mecanismos nerviosos responsables de centrar la atención visual? La solución de este problema concreto, visible en el horizonte, facilitará con seguridad nuestra comprensión de la percepción sensitiva en general, pero también puede contribuir al desarrollo de una teoría biológica de la consciencia.

Resumen

Para conocer los procesos biológicos de la cognición hemos de ir más allá de la neurona individual y considerar cómo se procesa información en las redes nerviosas. Esto no sólo requiere los métodos y enfoques de la neurociencia celular y de los sistemas, sino también conocimientos sobre la psicología cognitiva.

Los estudios sobre el sentido del tacto y su representación cortical en las regiones anteriores del lóbulo parietal brindan ejemplos elementales de la representación interna de la superficie corporal y el espacio peripersonal. Esta representación no está fija, sino que se puede modificar por la experiencia. El análisis de las modificaciones de esta representación en la corteza asociativa parietal posterior indica que la atención es un factor de integración de la representación del cuerpo con visión y movimiento, una integración que permite que la representación del espacio personal se engarce aún más con la representación del espacio extrapersonal. Así, la representación del cuerpo se relaciona con la representación del espacio visual, sea éste real, imaginado o recordado, y es en esta representación integrada donde funciona el yo consciente. Por lo tanto no resulta sorprendente que el neuropsicólogo ruso A. R. Luria sugiriera que las porciones del lóbulo parietal constituyen los aspectos más netamente humanos de la organización cortical.

Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Beaumont JG. 1983. *Introduction to Neuropsychology.* New York: Guilford.

Block N, Flanagan O, Güzeldere G (eds). 1997. *The Nature of Consciousness, Philosophical Debates.* Cambridge, MA: MIT Press.

Edelman GM. 1989. *The Remembered Present: A Biological Theory of Consciousness.* New York: Basic Books.

Feinberg TE, Farah M. 1997. *Behavioral Neurology and Neuropsychology.* New York: Mc Graw-Hill.

Farber IB, Churchland PS. 1995. Consciousness and the neurosciences: philosophical and theoretical issues. In: M Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences,* pp. 1295-1306. Cambridge, MA: MIT Press.

Kolb B, Whishaw IQ. 1995. *Fundamentals of Human Neuropsychology,* 4th ed. New York: Freeman.

McCarthy RA, Warrington EK. 1990. *Cognitive Neuropsychology: A Clinical Introduction.* San Diego: Academic.

McGinn C. 1999. Can we ever understand consciousness? New York Review of Books XLVI:44-48.

Neisser U. 1967. *Cognitive Psychology.* Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Ramachandran VS, Blakeslee S. 1998. *Phantom in the Brain: Probing the Mysteries of the Human Mind.* New York: William Morrow.

Weiskrantz L. 1997. *Consciousness Lost and Found.* Oxford: Oxford Univ. Press.

Referencias

Andersen RA. 1987. Inferior parietal lobule function in spatial perception and visuomotor integration. In: F Plum (ed). *Handbook of Physiology.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 5, *Higher Functions of the Brain,* Part 2, pp. 483-518. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Bisiach E, Luzzatti C. 1978. Unilateral neglect of representational space. Cortex 14:129-133.

Bloom F, Lazerson A. 1988. *Brain, Mind and Behavior,* 2nd ed, p. 300. New York: W. H. Freeman.

Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. J Neurophysiol 46:755-772.

Chomsky N. 1968. Language and the mind. Psycho1 Today 1(9):48-68.

Clark SA, Allard T, Jenkins WM, Merzenck MM. 1988. Receptive fields in the body surface map in adult cortex defined by temporally correlated inputs. Nature 332:444-445.

Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. 1993. A PET study of visuospatial attention. J Neurosci 13:1202-1226.

Crick F, Koch C. 1990. Towards a neurobiological theory of consciousness. Semin Neurosci 2:263-275.

Darian-Smith I. 1982. Touch in primates. Annu Rev Psychol 33:155-194.

Dennett D. 1991. *Consciousness Explained.* Boston: Little Brown.

Fink GR, Halligan PW, Marshall JC, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1996. Where in the brain does visual attention select the forest and the trees? Nature 382:626-628.

Gardner EP, Hamalainen HA, Palmer CI, Warren S. 1989. Touching the outside world: representation of motion and direction within primary somatosensory cortex. In: JS Lund (ed). *Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies*, pp. 49-66. New York: Oxford Univ. Press.

Hyvärinen J, Poranen A. 1978. Movement-sensitive and direction- and orientation-selective cutaneous receptive fields in the hand area of the post-central gyrus in monkeys. J Physiol (Lond) 283:523-537.

Jackson JH. 1915. On affections of speech from diseases of the brain. Brain 38:107-174.

James W. [1890] 1950. *The Principles of Psychology*. New York: Dover.

Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard T, Guic-Robles E. 1990. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. J Neurophysiol 63:83-104.

Jung R. 1974. Neuropsychologie und Neurophysiologie Des Contour-und Farmsehens in Zeidineeng und Malerei. In: HH Wieck (ed). *Psycho-pathologie Musischer bestaltungen*, pp. 29-88. Stattgatt, Frt: Schaltauer.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Lin CS, Merzenich MM. 1979. Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. Science 204:521-523.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Merzenich MM. 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium*, pp. 237-261. Cambridge, MA: MIT Press.

Kolb B, Whishaw IQ. 1990. *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 3rd ed. New York: Freeman.

Luria A. 1980. *Higher Cortical Functions in Man*. New York: Basic Books.

Marshall JC, Halligan PW. 1995. Seeing the forest but only half the trees? Nature 373:521-523.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1-24.

McGinn C. 1997. Consciousness. In: *The Character of Mind*, 2nd ed, pp. 40-48. Oxford: Oxford Univ Press.

Mesulam M-M. 1985. *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: F.A. Davis.

Mogilner A, Grossman JA, Ribraly V, Joliot M, Volkmann J, Rappaport D, Beasley RW, Llinas RR. 1993. Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magneto-encephalography. Proc Natl Acad Sci U S A 9:3593-3597.

Mountcastle VB. 1984. Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility. In: I Darian-Smith (ed). *Handbook of Physiology*. Sect. 1, *The Nervous System*. Vol. 3, *Sensory Processes*, Part 2, pp. 789-878. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Nagel T. 1993. What is the mind-brain problem? In: *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness*, 174:1-13. New York: Wiley Interscience/CIBA Foundation.

Pandya DN, Seltzer B. 1982. Association areas of the cerebral cortex. Trends Neurosci 5:386-390.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. GV Anrep (transl). London: Oxford Univ. Press.

Pons TP, Garraghty PE, Friedman DP, Mishkin M. 1987. Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. Science 237:417-420.

Posner MI, Dahaene S. 1994. Attentional networks. Trends Neurosci 17:75-79.

Ramachandran VS. 1993. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 90:10413-10420.

Searle JR. 1993. The problem of consciousness. In: *Experimental and Theoretical Studies of Consciousness*, 174:61-80. New York: Wiley Interscience/CIBA Foundation.

Searle JR. 1998. How to study consciousness scientifically. In: Fuxe K, Grillner S, Hökfelt T, Olson L, Agnati LF (eds). *Towards an Understanding of Integrative Brain Function*, pp. 379-387. Amsterdam: Elsevier.

Shadlen M. 1997. Look but don't touch or vice versa. Nature 386:122-123.

Skinner BF. 1938. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. New York: Appleton-Century.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA. 1997. Coding for intention in the posterior parietal cortex. Nature 386:167-170.

Thorndike EL. 1911. *Animal Intelligence: Experimental Studies*. New York: Macmillan.

Tolman EC. 1932. *Purposive Behavior in Animals and Men*. New York: Century.

Vallbo ÅB, Olsson KÅ, Westberg KG, Clark FJ. 1984. Microstimulation of single tactile afferents from the human hand. Sensory attributes related to unit type and properties of receptive fields. Brain 107:727-749.

Watson JB. 1930. *Behaviorism*. Chicago: Univ. Chicago Press.

Weinberg S. 1995. Reductionism redux. New York Review of Books. 42:39-42.

Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. 1982. Brain mechanisms of visual attention. Sci Am 246(6):124-135.

V Percepción

> ... un día de invierno, al volver a casa, mi madre, viendo que tenía frío, me ofreció una taza de té, algo que yo normalmente no tomaba. Al principio le dije que no, pero después, sin razón aparente, cambié de opinión. Ella envió a buscar uno de esos pequeños bollos regordetes y aplanados llamados «magdalenas», que parecen haber sido moldeados en la parte acanalada de una concha. Y poco después, y de forma automática, desalentado como yo estaba tras un mal día y con la triste esperanza de un mañana igualmente malo, me llevé a los labios una cucharada del té en el que había mojado un trozo del bollo. Y apenas rozó mi paladar el líquido caliente mezclado con las migas de la magdalena, tuve un escalofrío y me quedé en suspenso, atento a la extraordinaria cosa que me estaba sucediendo. Un placer exquisito había invadido mis sentidos, algo aislado, suelto, sin nada que sugiriera su origen. Y de inmediato, todas las vicisitudes de la vida se me habían vuelto indiferentes, sus desastres inocuos, su brevedad ilusoria: era como una nueva sensación que tenía sobre mí el mismo efecto que tiene el amor de llenarme con su preciosa esencia; o más bien, esta esencia no estaba en mí, sino que era yo mismo*.

EL SABOR DE LA MAGDALENA mojada en el té es una de las más famosas evocaciones de una experiencia sensorial en la literatura. La descripción de Proust sobre la naturaleza consciente de la sensación y la memoria nos proporciona un profundo conocimiento de algunas de las cuestiones que examinaremos en los próximos capítulos. Su descripción de la forma que tenían los bollos en el plato, la sensación de tener la taza en la mano, el calor del té, y la mezcla de los aromas del té y el bollo nos recuerdan que nuestro conocimiento del mundo nos llega a través de los sentidos.

Las percepciones comienzan en las células receptoras sensibles a una u otra clase de estímulo. La mayoría de las sensaciones se identifica con un tipo particular de estímulo. Así, la luz de onda corta que incide en el ojo es percibida como azul y el azúcar sabe dulce en la lengua. La correlación de los aspectos cuantitativos de los estímulos físicos con las sensaciones que provocan forman el objeto de la psicofísica. Es posible obtener importante información adicional sobre la percepción mediante el estudio de los diferentes receptores sensitivos y de los estímulos a los que responden, así como de las principales vías sensitivas que llevan la información desde esos receptores hasta

[1] Proust, M. [1913] 1934. *Por el camino de Swann. CK Scott-Moncrieff (transl), p. 34. New York: Radom House.*

la corteza cerebral. Neuronas específicas de los sistemas sensoriales, tanto receptores periféricos como células centrales, codifican algunos atributos críticos de las sensaciones, como la localización y la intensidad. Otros atributos de la sensación son codificados por el diseño de actividad en un tipo de neuronas sensitivas. Determinar hasta qué punto son utilizados la especificidad y los patrones de actividad neuronal del receptor en los diferentes sistemas sensoriales es una de las principales tareas de la investigación actual en fisiología de los sentidos. Sabemos, por ejemplo, que el gusto depende en gran parte de la especificidad del receptor. En cambio, la diferenciación de los sonidos depende, fundamentalmente, de la codificación del diseño.

Cada modalidad sensorial está mediada por un sistema nervioso diferente y es importante saber la contribución de cada componente de un sistema sensitivo a la percepción. Las vías sensitivas están formadas por neuronas que enlazan los receptores de la periferia con la médula espinal, el tronco encefálico, el tálamo y la corteza cerebral. Un contacto con la mano es percibido cuando un receptor táctil provoca que un grupo de fibras aferentes descarguen potenciales de acción y de esta forma pongan en marcha una respuesta que se propaga a los núcleos de la columna dorsal del tálamo y después a diferentes áreas de la corteza cerebral. Es posible provocar una ilusión sensorial en la mano, si bien ligeramente roma, mediante la estimulación eléctrica del área cortical que representa la mano.

En esta parte del libro examinaremos los principios esenciales para la comprensión del modo en que se produce la percepción en el cerebro. En contraposición nuestra comprensión intuitiva, basada en la experiencia personal, las percepciones no son copias directas del mundo que nos rodea. El cerebro no es una cámara que registra de forma pasiva el mundo externo, sino que crea representaciones de los fenómenos externos basándose en su anatomía funcional y en la dinámica molecular de grupos de células nerviosas. A través de cada sistema sensitivo, desde los receptores periféricos hasta la corteza cerebral, la información sobre los estímulos físicos es modificada en estadios, según las reglas informáticas que reflejan las propiedades funcionales de las neuronas y sus interconexiones con cada estadio.

En el sistema visual, por ejemplo, disponemos actualmente de un conocimiento bastante completo del modo en que los fotones son convertidos por los fotorreceptores de la retina en actividad eléctrica, y de cómo la retina procesa esta actividad en vías paralelas. Dado que las vías centrales ya han sido descritas, al menos en parte, actualmente tenemos cierto conocimiento de la forma en que se procesa la información visual a escala celular a lo largo de varias vías paralelas.

Como es evidente, una de las principales metas de la ciencia nerviosa cognitiva es determinar la forma en que la información que alcanza la corteza por medio de las vías aferentes paralelas se «enlaza» en un todo para formar una percepción consciente unificada. Ciertamente, una de las esperanzas que impulsan la ciencia nerviosa cognitiva es la de que el progreso en la comprensión de los problemas de enlace nos permitirán adentrarnos en el conocimiento de la base biológica de la atención y, en el fondo, de la consciencia.

Parte 5

Capítulo 21. Codificación de la información sensorial

Capítulo 22. Los sentidos corporales

Capítulo 23. El sentido del tacto

Capítulo 24. La percepción del dolor

Capítulo 25. Formación de la imagen visual

Capítulo 26. Procesamiento visual por la retina

Capítulo 27. Vías centrales de la visión

Capítulo 28. Percepción del movimiento, la profundidad y la forma

Capítulo 29. Visión del color

Capítulo 30. El oído

Capítulo 31. Transducción sensitiva en el oído

Capítulo 32. El olfato y el gusto: los sentidos químicos

21

Codificación de la información sensorial

Los sistemas sensoriales codifican cuatro atributos del estímulo que pueden ser correlacionados de forma cuantitativa con una sensación

La modalidad sensorial viene determinada por la energía del estímulo

- La modalidad es codificada por un código de línea marcado
- Los receptores transforman tipos específicos de energía en una señal eléctrica
- Cada receptor responde a un estrecho margen de energía del estímulo

La distribución espacial de las neuronas sensitivas activadas por un estímulo transmite información sobre la localización del estímulo

- Los campos receptivos de las neuronas sensitivas de los sistemas somatosensorial y visual definen la resolución espacial de un estímulo
- Las neuronas sensitivas del oído, el gusto y el olfato están organizadas espacialmente según su sensibilidad

La intensidad de la sensación viene determinada por la amplitud del estímulo

- La percepción de la intensidad del estímulo está regida por leyes psicofísicas
- La intensidad del estímulo en los nervios sensitivos es codificada por la frecuencia de los potenciales de acción

La duración de una sensación viene determinada en parte por la velocidad de adaptación de los receptores

Los sistemas sensoriales tienen un plan común

- La información sensorial es transportada por grupos de neuronas sensitivas que actúan de forma conjunta
- Los sistemas sensoriales procesan la información en una serie de núcleos de relevo
- Las interneuronas inhibidoras presentes dentro de cada núcleo de relevo ayudan a afinar el contraste entre los distintos estímulos

Resumen

LA SENSACIÓN Y LA PERCEPCIÓN son los puntos de partida de la investigación moderna sobre nuestros procesos mentales. A principios del siglo XIX, el filósofo francés Auguste Comte sostenía que el estudio del comportamiento llegaría a ser una rama de las ciencias biológicas y que las leyes que rigen la mente se deducirían a partir de la observación objetiva. La nueva filosofía de Comte, que él llamaba *positivismo*, estaba influida por la de los empíricos británicos John Locke, George Berkeley y David Hume, quienes mantenían que todos los conocimientos se obtienen a través de la experiencia sensorial, es decir, de lo que vemos, oímos, palpamos, gustamos y olemos. Al nacer, según Locke, la mente humana es una *tabula rasa*, una pizarra vacía sobre la cual la experiencia deja su huella.

> Supongamos pues, que la Mente es, como decimos, un Papel en blanco, vacío de Caracteres y sin ninguna Idea: ¿cómo se abastece de ellos y de ellas? ¿De dónde procede este amplio acervo que la rica e ilimitada Imaginación del hombre ha pintado en ella con una variedad casi infinita? ¿De dónde le vienen todos los materiales de la Razón y el Conocimiento? A todo esto yo respondo con una sola palabra: de la *Experiencia*. En ella tiene su base y fundamento todo nuestro Conocimiento; y de ella deriva él mismo en último lugar.

Fue este punto de vista empírico el que llevó a la aparición de la psicología como una disciplina separada y distinta de la filosofía, que había monopolizado desde hacía mucho tiempo el estudio de la mente humana. Por eso, en sus primeros días, la psicología se centró en el estudio experimental de los procesos mentales, insistiendo en que la sensación era la clave para llegar a la mente. ¿De qué forma lleva un estímulo a una experiencia subjetiva? ¿A través de qué secuencia de fenómenos fisiológicos? Para los padres de la psicología experimental, Ernst Weber, Gustav Fechner, Hermann Helmholtz y Wilhelm Wundt, éstas eran las cuestiones centrales.

Estos investigadores pronto hallaron que si bien los sentidos difieren en cuanto a sus modos de recepción de los estímulos, todos ellos comparten tres elementos comunes: 1) un estímulo físico, 2) un conjunto de fenómenos que transforman el estímulo en impulsos nerviosos y 3) una respuesta a esta señal en forma de una percepción o experiencia consciente de la sensación. Sus hallazgos contribuyeron al nacimiento de la psicofísica y la fisiología sensitiva. Los psicofísicos se centraron en la relación entre las características físicas de un estímulo y los atributos de la experiencia sensorial. La fisiología sensitiva examinó las consecuencias nerviosas de un estímulo, es decir, en qué forma es transformado éste por los receptores sensitivos y procesado en el cerebro. Algunos de los avances más interesantes en nuestro conocimiento de la percepción han resultado de la unión de estos dos métodos; por ejemplo, en los recientes experimentos humanos con tomografía de emisión de positrones (TEP) y con resonancia magnética funcional (RMf).

Los primeros hallazgos de la psicofísica y la fisiología sensitiva revelaban, sin embargo, una debilidad del argumento empírico: la mente de un recién nacido no está en blanco, ni nuestro mundo perceptivo está formado simplemente por los encuentros pasivos con las propiedades físicas de los objetos y los estímulos. De hecho, nuestras percepciones difieren cualitativamente de las propiedades físicas de los estímulos, porque el sistema nervioso no extrae más que *algunos* elementos de información de cada estímulo, mientras que ignora otros, y después interpreta esta información en el contexto de la estructura intrínseca del cerebro y la experiencia previa. Así pues, nosotros *recibimos* ondas electromagnéticas de diferentes frecuencias, pero las *percibimos* como colores rojo, azul y verde. Nosotros recibimos ondas de presión de los objetos que vibran a diferentes frecuencias, pero oímos sonidos, palabras y música. Nosotros encontramos compuestos químicos flotando en el aire o el agua, pero los experimentamos como olores y gustos.

Los colores, los tonos, los olores y los sabores son creaciones mentales formadas por el cerebro a partir de la experiencia sensorial. No existen como tales fuera del cerebro. Por ello, ahora podemos responder al viejo acertijo: ¿hace algún ruido un árbol que cae si no hay nadie lo bastante cerca para oírlo? El sonido, tal y como lo conocemos, sólo se produce cuando las ondas de presión procedentes del árbol que cae son percibidas por el cerebro de un ser vivo.

Aunque nuestras percepciones del tamaño, la forma y el color de los objetos derivan por completo de los patrones de luz que llegan a nuestra retina, nuestras percepciones parecen corresponder sin embargo a las propiedades físicas de los objetos. En la mayoría de los casos nosotros podemos utilizar nuestras percepciones para manipular un objeto y predecir distintos aspectos de su comportamiento. La percepción, como podemos demostrarlo, organiza las propiedades esenciales de un objeto lo suficientemente bien como para permitirnos manejar dicho objeto de una manera apropiada.

En pocas palabras, nuestras percepciones no son registros directos del mundo que nos rodea. Más bien, son estructuras creadas en nuestro interior según los límites impuestos por la estructura del sistema nervioso y su capacidad funcional. El filósofo Immanuel Kant se refería a estas propiedades inherentes del cerebro como conocimiento *a priori*. Para Kant, la mente no era el receptor pasivo de las impresiones sensoriales imaginado por los empíricos, sino que, en el hombre, estaba construida para adecuarse a ciertas condiciones preexistentes, como espacio, tiempo y causalidad. La existencia de esos ideales era *independiente* de cualquier estímulo físico procedente de fuera del cuerpo. Por lo tanto, según Kant, el conocimiento no se basa sólo en la experiencia sensorial sino también en las propiedades del cerebro que organizan la experiencia sensorial.

Como veremos más adelante, la tensión dialéctica entre el idealismo de Kant y el positivismo empírico de Comte sigue reverberando en los estudios de la percepción. El concepto de Kant de un conocimiento a priori dejó su huella en la *psicología Gestalt*, según la cual los aspectos de la percepción son el producto de la capacidad innata del cerebro para ordenar sensaciones sencillas según formas características. El positivismo, por su parte, ha influido en la *psicología conductista*, enfocada hacia los componentes observables del comportamiento, es decir, en la respuesta motora de una persona a las propiedades físicas de un estímulo.

En este capítulo consideraremos, en general, de qué forma un estímulo repercute en el cuerpo y cómo la sensación lleva al conocimiento consciente de los fenómenos de nuestro mundo. De forma específica, nos ocuparemos de cómo los estímulos son transformados por los receptores sensitivos y codificados en forma de señales nerviosas. En los capítulos siguientes exploraremos en detalle los mecanismos codificadores individuales del tacto, el dolor, la visión, el oído, el equilibrio, el olfato y el gusto, mientras que aquí subrayaremos los principios organizativos que son universales para todos los sistemas sensoriales. Ciertamente, resulta sorprendente observar cómo los sistemas sensoriales, y no sólo en los seres humanos sino también en los animales, se basan en los mismos principios básicos del proceso informático. La amplitud con la que se han conservado estos aspectos en el curso de la evolución es realmente asombrosa.

Los sistemas sensoriales codifican cuatro atributos del estímulo que pueden ser correlacionados de forma cuantitativa con una sensación

El estudio moderno de la sensación comenzó en el siglo XIX con los trabajos iniciales de psicofísica sensorial reali-

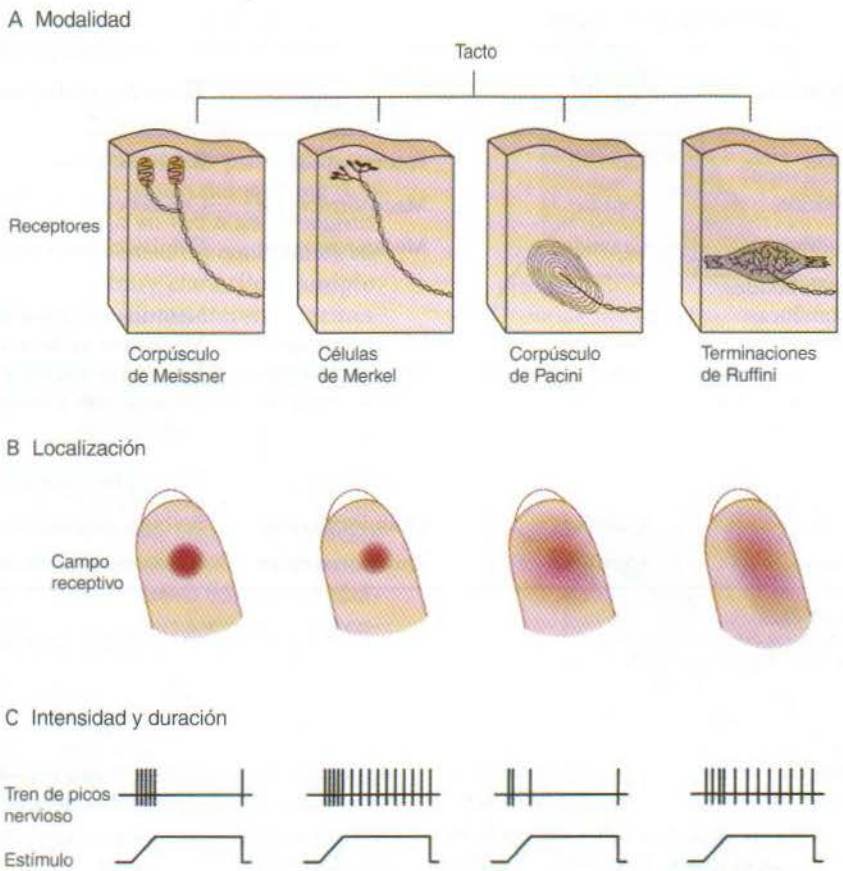


Figura 21-1. Los sistemas sensoriales codifican cuatro atributos elementales de los estímulos: modalidad, localización, intensidad y duración, que se manifiestan en forma de sensación. Los cuatro atributos de la sensación han sido representados en este dibujo de la modalidad somatosensorial del tacto.

A. En la mano humana las submodalidades del tacto son sentidas por cuatro tipos de mecanorreceptores. Cuando se activan diferentes tipos de receptores se generan sensaciones táctiles específicas. La activación de los cuatro receptores produce la sensación de contacto con un objeto. La activación selectiva de las células de Merkel y de las terminaciones de Ruffini produce sensaciones de presión constante sobre la piel por encima del receptor. Cuando se generan los mismos patrones de activación sólo en los corpúsculos de Meissner y de Pacini, se percibe una sensación de vibración hormigante.

B. La localización y otras propiedades espaciales de un estímulo son codificadas por la distribución espacial del grupo de receptores específicos. Cada receptor descarga potenciales de acción sólo cuando se toca la piel cerca de sus terminales sensitivos, es decir, cuando un estímulo entra en contacto con el *campo receptivo* del receptor (véase la Fig. 21-5). Los campos receptivos de los mecanorreceptores (que aparecen como áreas **rojas** en la yema del dedo) difieren en cuanto a tamaño y respuesta al tacto. Las células de Merkel y los corpúsculos de Meissner proporcionan la localización más precisa del tacto, ya que son las que tienen los campos receptivos más pequeños, y son también más sensibles a la presión aplicada por una pequeña varilla.

C. La intensidad de la estimulación está determinada por la velocidad de las activaciones de los receptores individuales y la duración de la estimulación lo está por la duración de la activación. Los trenes de picos debajo de cada dedo indican los potenciales de acción provocados por la presión con una pequeña varilla en el centro del campo receptivo. Dos de esos receptores (los corpúsculos de Meissner y de Pacini) se adaptan rápidamente a la estimulación constante, mientras que los otros dos lo hacen lentamente (véase la Fig. 21-8).

zados por Weber y Fechner. Estos autores descubrieron que, pese a la diversidad de sensaciones que experimentamos, todos los sistemas sensoriales transmiten cuatro tipos básicos de información cuando son estimulados: modalidad, localización, intensidad y duración. Juntos, estos cuatro atributos elementales de un estímulo originan una sensación. El hecho de que todos los sistemas sensoriales transmitan el mismo tipo de información puede ser la razón por la cual tienen una organización tan similar.

Los cuatro atributos fundamentales de la experiencia sensorial son codificados dentro del sistema nervioso por subgrupos de neuronas especializadas. La *modalidad* define una clase general de estímulos, determinada por el tipo de energía transmitida por éste y por los receptores especializados para sentir esa energía (Fig. 21-1). Los

Cuadro 21-1. Sistemas y modalidades sensoriales

Sistema sensorial	Modalidad	Energía del estímulo	Clase de receptor[1]	Tipos de células receptoras[2]
Visual	Visión	Luz	Fotorreceptor	Bastones, conos
Auditivo	Audición	Sonido	Mecanorreceptor	Células ciliadas (cóclea)
Vestibular	Equilibrio	Gravedad	Mecanorreceptor	Células ciliadas (laberinto vestibular)
Somatosensorial	Sensibilidades somáticas:			Neuronas de los ganglios de la raíz dorsal
	Tacto	Presión	Mecanorreceptor	Mecanorreceptores cutáneos
	Propiocepción	Desplazamiento	Mecanorreceptor	Receptores musculares y articulares
	Sensibilidad térmica	Térmica o mecánica	Quimiorreceptor, termorreceptor, o mecanorreceptor	Nociceptores polimodales, térmicos y mecánicos
	Picor	Química	Quimiorreceptor	Nociceptor químico
Gustativo	Gusto	Química	Quimiorreceptor	Botones gustativos
Olfatorio	Olfato	Química	Quimiorreceptor	Neuronas sensitivas olfatorias

[1] Véanse las Figuras 21-2 y 21-3

[2] Los tipos de células receptoras están aún más especializados y forman la base celular de las submodalidades. Estos tipos celulares serán descritos en los capítulos dedicados a cada sistema sensorial en particular.

receptores, junto con sus vías centrales y sus áreas de destino en el cerebro, forman un sistema sensorial, y la actividad dentro de un sistema da origen a tipos específicos de sensaciones, como el tacto, el gusto, la visión o el oído.

La *localización* del estímulo está representada por el conjunto de receptores sensoriales dentro del sistema sensorial que son activos. Los receptores están distribuidos de forma topográfica en un órgano sensorial, de tal manera que su actividad no sólo señala la modalidad del estímulo sino también su posición en el espacio y su tamaño. Como un estímulo activa muchos receptores de forma simultánea, la distribución de la población activa proporciona al cerebro una importante información sobre la sensación.

La *intensidad* del estímulo está determinada por la amplitud de la respuesta de cada receptor, que refleja la cantidad total de energía del estímulo liberada al receptor. La *duración* del estímulo se define por el momento en el que comienza y termina la respuesta del receptor, y viene determinada por la rapidez a la cual la energía es recibida o perdida por el receptor. Por ello, tanto la intensidad como la duración del estímulo están representadas por los patrones de activación de las neuronas sensitivas activas.

La modalidad sensorial viene determinada por la energía del estímulo

Desde los tiempos antiguos se reconocen cinco modalidades sensoriales principales: la vista, el oído, el tacto, el gusto y el olfato. Además de estos sentidos clásicos también tenemos en cuenta los sentidos somáticos del dolor, la temperatura, el picor y la propiocepción (la postura y el movimiento de las partes del cuerpo) y el sentido vestibular del equilibrio (la posición del cuerpo en el campo gravitatorio).

Una primera apreciación de la base neuronal de la sensación se tuvo en 1826, cuando Johannes Müller expuso sus «leyes de las energías específicas de los sentidos». Müller proponía que la modalidad es una propiedad de la fibra nerviosa sensitiva. Cada fibra nerviosa es activada de forma primordial por un cierto tipo de estímulo, y cada una de ellas establece conexiones específicas con estructuras del sistema nervioso central cuya actividad origina sensaciones específicas. Por lo tanto, las leyes de Müller sobre las energías específicas de los sentidos identificaban el mecanismo más importante para la codificación nerviosa de la modalidad del estímulo.

La modalidad es codificada por un código de línea marcado

En cada sistema sensorial, el contacto inicial con el mundo externo se produce a través de estructuras nerviosas especializadas, denominadas *receptores sensoriales*. El receptor sensorial es la primera célula de cada vía sensitiva y transforma la energía del estímulo en energía eléctrica, estableciendo de esta manera un mecanismo de transmisión de señales común para todos los sistemas sensoriales. La señal eléctrica producida por el receptor recibe el nombre de *potencial de receptor*. La amplitud y la duración del potencial de receptor están relacionadas con la intensidad y la duración de la estimulación de ese receptor en particular. El proceso por el cual la energía específica del

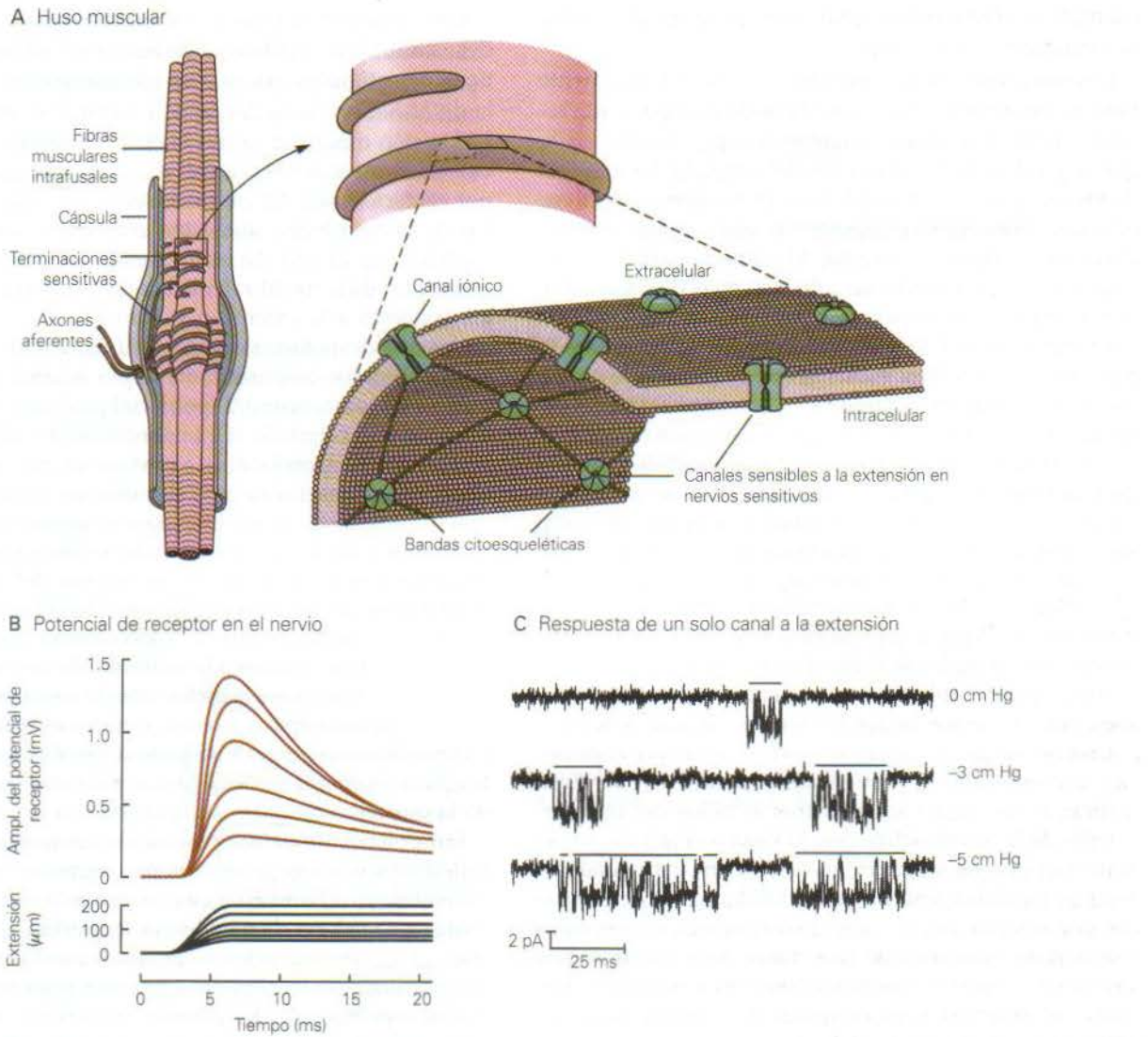


Figura 21-2. Los mecanorreceptores son despolarizados por extensión de la membrana celular y la despolarización es proporcional a la amplitud del estímulo.

A. El órgano fusiforme del músculo esquelético interviene en la propiocepción del miembro. Estos receptores señalan la longitud del músculo y la velocidad a la que éste se extiende. El receptor consta de un haz de fibras musculares especializadas (intrafusales) incluidas en una cápsula. Las terminaciones nerviosas sensitivas responden a la extensión de las fibras musculares. Canales iónicos sensibles a la extensión de la membrana del nervio están ligados al citoesqueleto por una proteína, la espectrina. La deformación mecánica de la membrana abre estos canales selectivos de cationes. El flujo hacia dentro de Na^+ y probablemente también de Ca^{2+}, despolariza el extremo del nervio, lo que produce el potencial de receptor. (Adaptado de Sachs, 1990.)

B. Respuesta de un huso muscular aislado a la extensión. Los **registros superiores** muestran los potenciales de receptor despolarizantes registrados del axón sensitivo cuando se extiende el huso muscular a diferentes longitudes. Los **registros inferiores** muestran la amplitud y la velocidad de la extensión. Los potenciales de acción han sido bloqueados en este nervio con tetrodotoxina, para permitir el análisis de los potenciales de receptor. La despolarización inicial del huso muscular en respuesta al cambio de longitud del músculo (respuesta dinámica) es proporcional tanto a la velocidad como a la amplitud de la extensión. Cuando ésta se mantiene a una longitud fija, el potencial de receptor disminuye hasta un valor mínimo, proporcional tan sólo a la cantidad de la extensión (respuesta estática). (Adaptado de Ottoson y Shepherd, 1971.)

C. Registros de zona en un solo canal sensible a la extensión obtenidos en miocitos esqueléticos. La presión se aplica a la membrana celular del receptor por succión. En reposo **(registro superior),** el canal sensible a la extensión se abre de forma esporádica durante intervalos cortos y produce una corriente despolarizante transitoria. Según aumenta la presión sobre la membrana **(registros inferiores),** el canal se abre más a menudo y permanece en ese estado durante intervalos más largos (indicado por la barra sobre las aperturas del canal). Cada apertura de canal aumenta la conductancia de la membrana a los cationes. El aumento de la probabilidad de apertura y de tiempo abierto genera despolarizaciones mayores y más largas. (Adaptado de Sachs, 1990.)

estímulo se convierte en señal eléctrica recibe el nombre de *transducción del estímulo.*

Los receptores están especializados morfológicamente para transformar formas específicas de energía. Cada receptor tiene una región anatómica especializada en la que se produce la transducción del estímulo. La mayoría de los receptores sensoriales son óptimamente selectivos para una única energía de estímulo, una propiedad denominada *especificidad del receptor.* El estímulo particular que activa un receptor específico a un bajo nivel de energía fue denominado *estímulo adecuado* por Charles Sherrington.

La especificidad de la respuesta en los receptores es la base del *código de línea marcado,* que es el mecanismo de codificación más importante para cada modalidad del estímulo. El hecho de que el receptor sea selectivo para un tipo particular de energía de estímulo significa que el axón del receptor funciona como una línea de comunicación específica para una modalidad; la actividad del axón transmite necesariamente información sobre un tipo particular de estímulo. La excitación de una neurona sensitiva en particular, ya sea de forma natural o artificial mediante estimulación eléctrica directa, desencadena la misma sensación. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del nervio auditivo puede utilizarse en pacientes con sordera causada por una lesión de los receptores del oído interno.

Cada clase de receptores sensoriales establece conexiones con estructuras particulares del sistema nervioso central, al menos en los primeros estadios del procesamiento de la información. Así, la vista o el tacto se experimentan porque se activa una estructura particular del sistema nervioso central. La modalidad está representada, por lo tanto, por el conjunto de neuronas conectadas a una clase específica de receptores. Esos conjuntos de neuronas reciben el nombre de *sistemas sensoriales,* y forman los sistemas somatosensoriales, visual, auditivo, vestibular, olfatorio y gustativo.

Los receptores transforman tipos específicos de energía en una señal eléctrica

Los seres humanos tienen cuatro clases de receptores, cada uno de los cuales es sensible primordialmente a una forma de energía física: mecánica, química, térmica o electromagnética (Cuadro 21-1). Los mecanorreceptores del sistema somatosensorial intervienen en la sensibilidad táctil, la propiosensibilidad (extensión o contracción musculares) y la sensibilidad artrocinética, mientras que los mecanorreceptores del oído interno intervienen en la audición y el sentido del equilibrio. En la sensibilidad dolorosa, la sensibilidad al picor y los sentidos del gusto y del olfato intervienen quimiorreceptores. Los termorreceptores de la piel notan la temperatura del cuerpo y también la del aire ambiental, así como los objetos que nos tocan. Los seres humanos no poseen más que un tipo de receptor para la energía electromagnética: los fotorreceptores de la retina.

Los mecanismos para la transformación de la energía del estímulo en el potencial de receptor varían según los tipos de estímulos físicos. Los mecanorreceptores notan la deformación física del tejido en el que se encuentran. La presión mecánica, como la ejercida sobre la piel o la extensión muscular, es transformada en energía eléctrica por el efecto físico del estímulo sobre los canales catiónicos de la membrana que están enlazados con el citoesqueleto (Fig. 21-2A). La estimulación mecánica deforma el receptor de la membrana y de esta forma abre los canales sensibles a la extensión y aumenta la conductancia iónica que despolariza el receptor (Fig. 21-2B). El potencial de receptor despolarizante es por lo tanto similar, en cuanto a su mecanismo, al potencial postsináptico excitador (véase el Capítulo 10). La amplitud del potencial de receptor es proporcional a la intensidad del estímulo; al abrir más canales iónicos y durante un mayor tiempo, una presión fuerte ejerce una mayor despolarización que una presión débil. La supresión del estímulo alivia la sobrecarga mecánica sobre la membrana del receptor y hace que se cierren los canales sensibles al estiramiento.

Los mecanorreceptores del oído interno proporcionan respuestas direccionales a la estimulación mecánica. Esos receptores responden a la inclinación de los cilios sensitivos de su membrana apical. Cuando estos cilios son desviados en una dirección por un sonido de la frecuencia apropiada, la célula receptora se despolariza, mientras que si lo son en la dirección opuesta, se hiperpolariza (Capítulo 31).

Los potenciales de receptor en los quimiorreceptores y fotorreceptores son generados por segundos mensajeros intracelulares activados cuando la sustancia estimulante se enlaza a receptores de membrana acoplados a proteínas G (Fig. 21-3) Los segundos mensajeros producen cambios de conductancia localmente o en sitios remotos. Los quimiorreceptores por lo general responden al ligando apropiado con un potencial despolarizante. Los fotoceptores, en cambio, responden a la luz con una hiperpolarización. Como ya hemos visto en el Capítulo 13, la gran ventaja del mecanismo de segundos mensajeros es que la señal sensitiva se amplifica. Unos pocos cuantos de fotopigmentos activadores de la luz o unas pocas moléculas olorosas que se enlazan a los sitios receptores de las neuronas olfatorias pueden afectar a la conductancia de muchos canales iónicos en la célula receptora.

Cada receptor responde a estrechos márgenes de energía del estímulo

Cada una de las principales modalidades tiene varias cualidades constitutivas, o *submodalidades.* Por ejemplo, el gusto puede ser dulce, amargo, salado o agrio; los objetos que vemos difieren en color, forma y movimiento, y el tacto tiene las cualidades de temperatura, estructura y rigidez. Las submodalidades existen porque las distintas clases de receptores: quimiorreceptores, mecanorreceptores, termorreceptores y fotorreceptores, no son homo-

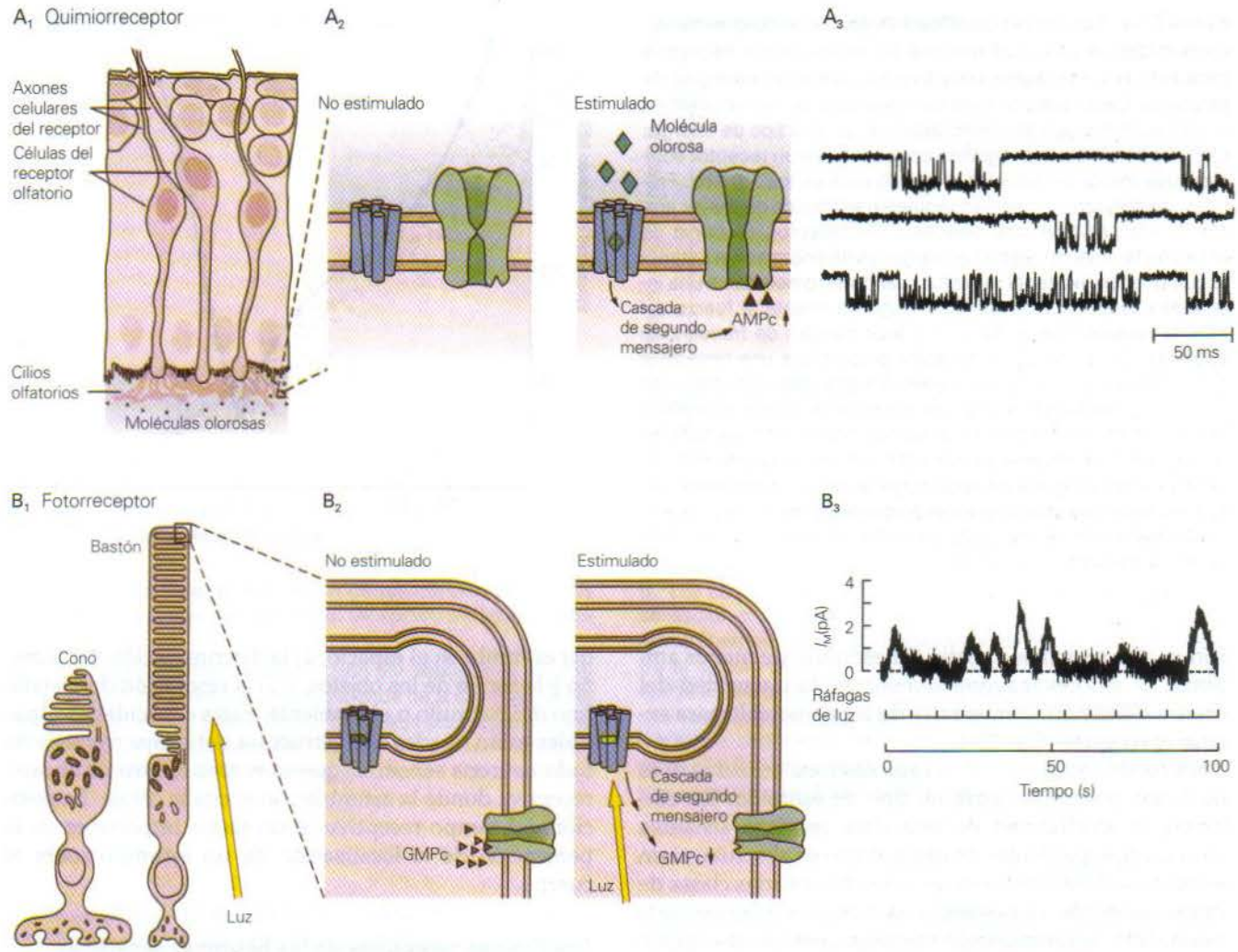


Figura 21-3. La transformación de la energía del estímulo en actividad nerviosa por los quimiorreceptores y fotorreceptores requiere segundos mensajeros intracelulares. (Adaptado de Shepherd, 1994.)

A.1. La célula ciliada olfatoria es un quimiorreceptor que interviene en el sentido del olfato. Los cilios olfatorios de la superficie mucosa enlazan moléculas olorosas específicas y despolarizan el nervio sensitivo a través de un sistema de segundos mensajeros. La tasa de activación señala la concentración de la sustancia olorosa en el aire inspirado. **2.** La transducción quimioeléctrica se produce cuando una sustancia olorosa apropiada se une a una proteína receptora de la membrana celular, que activa proteínas G unidas al receptor. La apertura del canal y la despolarización de los receptores olfatorios y de ciertos receptores gustativos están mediadas por un segundo mensajero (AMPc) estimulado por la activación de la proteína G. **3.** Corrientes del receptor provocadas por la sustancia olorosa apropiada. (Reproducido con autorización de Maue y Dionne, 1987.)

B.1. Los fotorreceptores conocidos como bastones y conos son los receptores sensitivos de la retina. El segmento externo de ambos contiene un fotopigmento, la rodopsina, que cambia de configuración cuando absorbe luz. **2.** La estimulación del cromóforo por la luz reduce la concentración de GMPc en el citoplasma. Esto hiperpolariza el fotorreceptor mediante el cierre de los canales de cationes, lo que disminuye la cantidad de transmisor liberado por los terminales del fotorreceptor en el segmento interno. **3.** Corrientes del receptor provocadas por ráfagas de luz. (Reproducido con autorización de Baylor y cols., 1979.)

géneas. En vez de ello, cada clase contiene varios receptores especializados que responden a limitados márgenes de energías del estímulo.

El receptor se comporta como un filtro para unos estrechos márgenes, o *anchura de banda*, de energía. Por ejemplo, los fotorreceptores individuales no son sensibles a todas las longitudes de onda de la luz, sino tan sólo a una pequeña parte del espectro. Decimos que los receptores están *afinados* para un estímulo adecuado, el único que activa un receptor de baja energía. Como resultado de ello, podemos trazar una curva de afinación para cada receptor sobre la base de experimentos fisiológicos. La curva de afinación muestra los márgenes de sensibilidad del receptor, incluida la banda de energía del estímulo

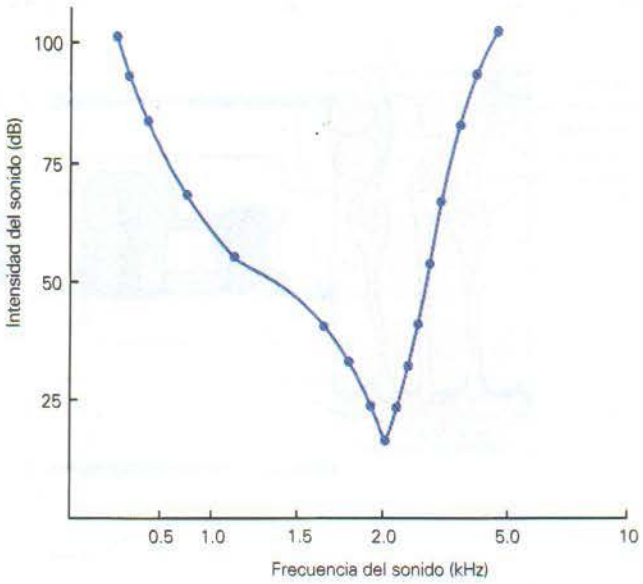


Figura 21-4. Las curvas de afinación de los receptores sensitivos miden la amplitud mínima de estimulación necesaria para activar un receptor sensitivo con distintas energías de estímulo. Cada receptor sensitivo responde de forma óptima a un estrecho margen de intensidades de un solo tipo de energía. La curva de afinación del gráfico corresponde a un receptor auditivo cuya mayor sensibilidad al sonido está en los 2.0 kHz. Frecuencias mayores y menores requieren estímulos de mayor amplitud para provocar una respuesta del receptor. La curva de afinación también muestra los márgenes de energías del estímulo que pueden excitar el receptor cuando se presentan a una intensidad dada. En este ejemplo, según aumenta la fuerza del tono el receptor responde a un mayor margen de frecuencias auditivas. Sin embargo, el receptor proporciona una respuesta más intensa a su frecuencia preferida que a todas las otras. Las respuestas graduadas sobre una anchura de banda energética aportan un mecanismo para que las neuronas sensitivas señalen el tipo particular de energía del estímulo que está presente. El sistema auditivo ajusta los receptores de las distintas partes del epitelio sensitivo para diferentes frecuencias de sonido. La amplitud relativa de la respuesta de estos receptores a los tonos señala la frecuencia del sonido.

con la cual se activa a partir del estímulo de menor amplitud. A valores mayores o menores, la intensidad del estímulo tiene que aumentarse de forma notable para excitar el receptor (Fig. 21-4).

En condiciones normales, cada neurona sensitiva lo es de forma primordial para un tipo de estímulo. Sin embargo, la sensibilidad de una fibra nerviosa sensitiva para un tipo particular de estímulo no es absoluta; si un estímulo es bastante fuerte puede activar varias clases de fibras nerviosas. Por ejemplo, la retina es relativamente insensible a la estimulación mecánica, pero muy sensible a la luz. Sin embargo, los fotorreceptores responderán a un golpe en el ojo produciendo ráfagas de luz perceptibles (denominados fosfenos). El estímulo mecánico genera una imagen visual porque el receptor está conectado a los centros visuales del sistema nervioso central, lo que demuestra el principio de que cada vía sensitiva transmite una modalidad específica.

La distribución espacial de las neuronas sensitivas activadas por un estímulo transmite información sobre la localización del estímulo

La disposición espacial de los receptores activados dentro de un órgano sensorial transmite importante información relativa al estímulo. En las modalidades de sensación somática y de visión, la distribución espacial de los receptores transmite información sobre la localización del estímulo en el cuerpo o en el mundo exterior. En estas modalidades, el reconocimiento espacial implica tres cualidades perceptivas distintas: 1) la localización del sitio de estimulación sobre el cuerpo o de la fuente del estímulo en el espacio; 2) la discriminación del tamaño y la forma de los objetos, y 3) la resolución del detalle fino del estímulo o el ambiente. Estas capacidades espaciales están ligadas a la estructura del *campo receptivo* de cada neurona sensitiva, que es el área dentro de la capa receptiva donde la estimulación excita la célula. La posición del campo receptivo es un factor importante en la percepción de la localización de un estímulo sobre el cuerpo.

Los campos receptivos de las neuronas sensitivas de los sistemas somatosensorial y visual definen la resolución espacial de un estímulo

El campo receptivo de una neurona sensitiva en la sensación somática y en la visión asignan una localización topográfica específica a la información sensorial. Por ejemplo, el campo receptivo de un mecanorreceptor para el tacto es la región de la piel inervada directamente por los terminales de la neurona receptora, y así incluye toda el área de piel a través de la cual un estímulo táctil puede ser conducido para alcanzar los terminales nerviosos (Fig. 21-5). El campo receptivo de un fotorreceptor de la retina es la región del campo visual proyectado por el cristalino en la porción de la retina en la que está localizado el fotorreceptor.

Cada receptor responde sólo a la estimulación dentro de su campo receptivo. Un estímulo que afecta a un área mayor que el campo receptivo de un receptor activará los receptores adyacentes. Por lo tanto, el tamaño de un estímulo influye en el número total de receptores que son estimulados. Un objeto grande, como una pelota de baloncesto que se mantiene sujeta con ambas manos, entrará en contacto y activará más receptores táctiles que un lapicero sujetado por los dedos pulgar e índice.

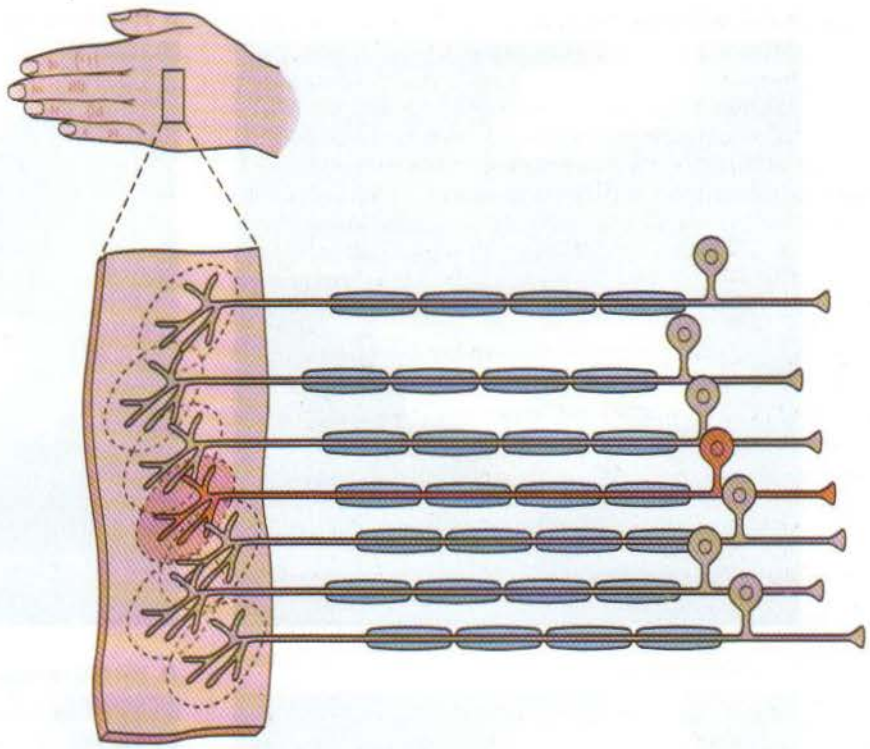


Figura 21-5. Base estructural del campo receptivo de los receptores del sentido del tacto. El campo receptivo de una neurona sensible al tacto en la piel incluye el aparato de transducción sensorial en los terminales del nervio y la piel adyacente, en la que están localizados esos terminales. Un parche de piel contiene muchos campos receptivos superpuestos que están inervados por fibras nerviosas sensitivas individuales. Cuando se toca esta región se inicia la formación de picos en el nódulo de Ranvier más cercano a los terminales nerviosos de la piel. Estas corrientes son conducidas más allá del cuerpo celular localizado en el ganglio de la raíz dorsal hasta los terminales sinápticos de la médula espinal o el bulbo raquídeo.

La densidad de los receptores en una parte concreta del cuerpo determina hasta qué punto el sistema sensorial puede resolver el detalle de los estímulos en esa área. Una población densa de receptores permite una resolución más fina del detalle espacial, porque los receptores tienen campos receptivos más pequeños (Fig. 21-6). Ahora bien, la resolución espacial de un sistema sensorial no es uniforme a través de toda la capa receptora. Por ejemplo, la discriminación espacial es muy aguda en las yemas de los dedos y en la parte central de la retina (o *fóvea*), donde hay muchos receptores sensitivos y donde los campos receptivos son pequeños. En otras regiones, como el tronco o los bordes externos de la retina, la información espacial señalada por los nervios individuales es menos precisa, porque los receptores son menos numerosos en esas áreas y por lo tanto tienen unos campos receptivos más grandes. Estas diferencias de la densidad de receptores se reflejan en el sistema nervioso central a través de los mapas del cuerpo creados por la disposición topográfica de las señales aferentes. En cada mapa las regiones del cuerpo más inervadas ocupan las áreas más grandes, mientras que las regiones escasamente inervadas ocupan áreas más pequeñas, debido al menor número de señales que reciben.

Las neuronas sensitivas del oído, el gusto y el olfato están organizadas espacialmente según su sensibilidad

Para el oído y los sentidos químicos (gusto y olfato), los receptores están distribuidos espacialmente según el espectro de energía de estas modalidades. Por ejemplo, los receptores auditivos están dispuestos según la frecuencia de sonidos a los que responden. Los receptores de una localización específica vibran con mayor intensidad cuando están estimulados por una serie particular de sonidos, y las frecuencias altas están localizadas en la base de la cóclea, mientras que las bajas lo están en el vértice. Así pues, la organización de la capa de receptores del oído interno representa la variedad de los sonidos, y no la localización de éstos en el espacio.

Para el gusto y el olfato, los receptores con cada sensibilidad química particular están localizados en partes diferentes de la superficie receptora de la lengua y el interior de la nariz. Por ejemplo, hay regiones específicas en la lengua con receptores sensibles a sales, azúcares, ácidos, bases o proteínas. Los diferentes alimentos excitan combinaciones específicas de estos receptores para provocar los sabores característicos. La distribución espacial de la actividad en cada grupo de quimiorreceptores permite al cerebro diferenciar los sabores salados de los dulces o los amargos.

La intensidad de la sensación viene determinada por la amplitud del estímulo

Históricamente, los primeros estudios científicos de la mente no estaban centrados en las percepciones subjetivas de cualidades como el color o el gusto, sino en fenó-

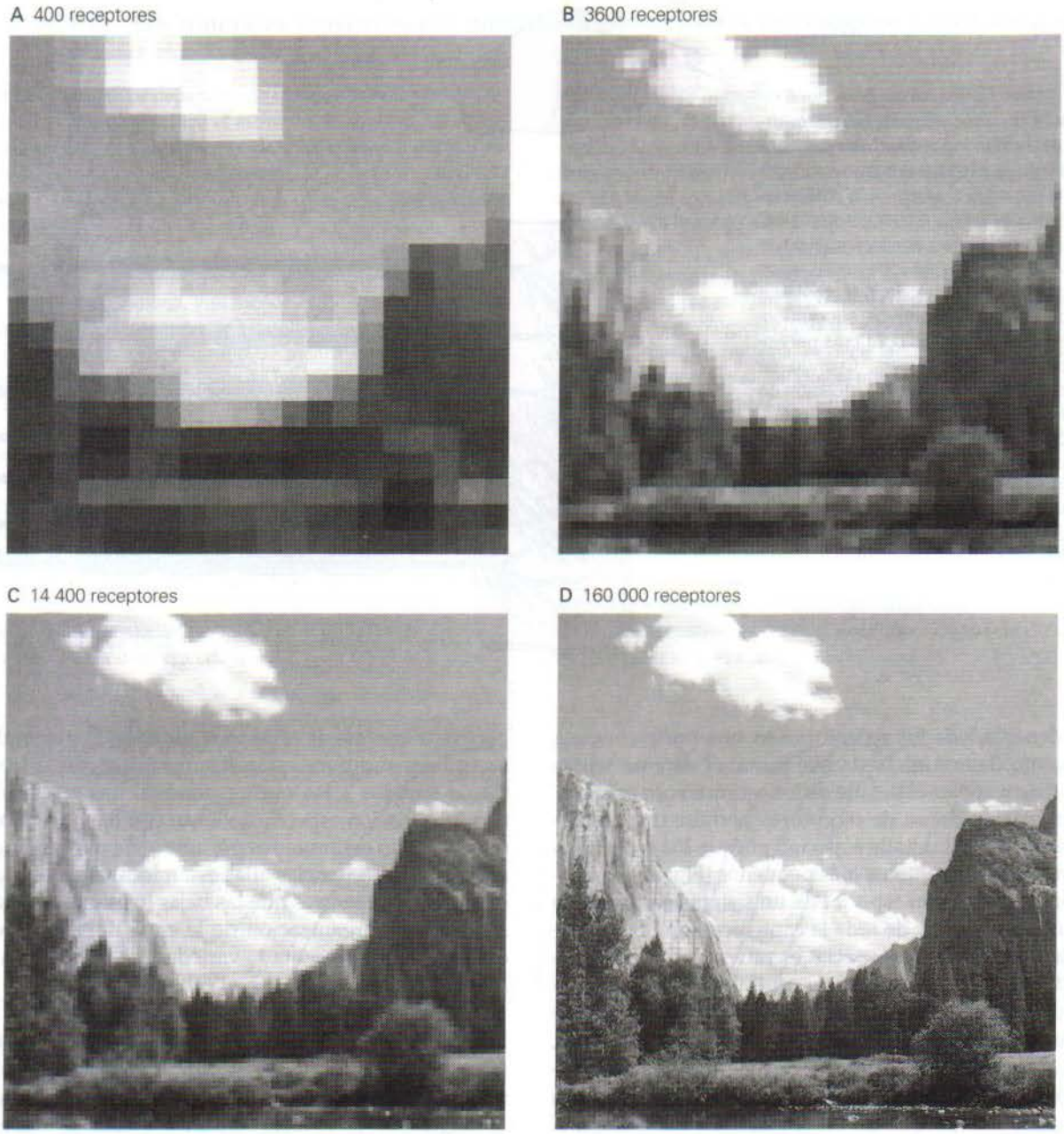


Figura 21-6. La densidad de los receptores sensitivos de la retina y el tamaño del campo receptivo para cada receptor determinan la resolución de una imagen visual. Cada cuadrado o píxel de estas imágenes representa un campo receptivo. La escala de grises es proporcional a la intensidad media de la luz en esa región de la imagen. Los píxel blancos representan receptores con mayor rapidez de descarga, mientras que los negros representan receptores con menor velocidad de descarga. Si hay un pequeño número de receptores y cada uno de ellos abarca una gran zona de la escena, el resultado es una representación borrosa y muy esquemática de la misma **(A)**. No hay forma de saber en esta imagen a qué corresponde realmente la escena. Según aumenta la densidad de los receptores y disminuye el tamaño del campo receptivo de cada uno de ellos, el detalle espacial se vuelve más claro **(B-D)**. Poco a poco surgen nubes, montañas, árboles, campos y agua, hasta que la escena puede ser identificada como el valle de Yosemita. Sin embargo, la mayor resolución se consigue a costa de aumentar el número total de receptores.

El cerebro resuelve el conflicto entre la sobrecarga de información a partir de un enorme número de receptores y la necesidad de resolución del detalle espacial mediante la presencia de una mayor densidad de receptores en las regiones del cuerpo en las que tiene importancia una gran resolución del detalle y utilizando cantidades progresivamente menores de receptores en las regiones adyacentes. La resolución espacial para la visión y el tacto está en relación directa con la densidad de receptores en la retina y la piel. La resolución espacial de las huellas dactilares se aproxima a la de la imagen **D.** La densidad de receptores y la sensibilidad táctil de la palma de la mano son similares a la resolución en **C.** La resolución del detalle espacial en el antebrazo se aproxima a la imagen **B,** mientras que en el tronco es similar a la imagen **A.** (Fotografías cedidas amablemente por Daniel Gardner.)

Recuadro 21-1. Los umbrales sensitivos son modificados por factores psicológicos y farmacológicos

Los umbrales sensitivos dependen de factores psicológicos y del contexto en el que se produce el estímulo. El umbral del dolor aumenta a menudo en los deportes de competición o durante el nacimiento, como lo refleja la variación de la función psicométrica con intensidades de estímulo más altas (Fig. 21-7B, curva c). De forma similar, el umbral sensitivo también puede disminuir. Piénsese en un corredor en la línea de salida y preparado para responder al disparo del juez. Una respuesta lo más rápida posible supone una ventaja, y el menor ruido que se parezca a un disparo puede desencadenar un salto a la carrera. La respuesta del corredor a un estímulo de menor intensidad viene representada como un cambio en la función psicométrica con intensidades más bajas del estímulo (Fig. 21-7B, curva a).

La capacidad de modificación del umbral sensitivo puede comprenderse si se tienen en cuenta dos aspectos de la sensación: 1) la detectabilidad absoluta del estímulo y 2) el criterio que utiliza el sujeto para evaluar si hay un estímulo presente. La detectabilidad mide la capacidad de un sistema sensorial para procesar un estímulo, mientras que el criterio de respuesta refleja una actitud o predisposición del sujeto hacia la experiencia sensorial.

En los años cincuenta, Wilson Tanner y John Swets desarrollaron la teoría de la detección de la señal para explicar la observación de que las personas a menudo tienen experiencias sensoriales (es decir, detectan un estímulo) cuando realmente no hay ninguno. Una consecuencia de esta disminución del criterio de respuesta (o predisposición) es que esa persona tiene más probabilidades de cometer errores. Por ejemplo, es más fácil que un corredor en la línea de salida haga una falsa salida en una carrera que sea muy importante para él. De forma similar, los pacientes de edad avanzada y con pérdida sensitiva pueden afirmar erróneamente que sienten estímulos cuando se les realiza una exploración neurológica, como un desmentido de su envejecimiento. La postura opuesta, es decir la de ignorar la presencia de un estímulo como el del dolor, también es frecuente.

Las medidas separadas de la detectabilidad del estímulo y el criterio de respuesta pueden combinarse con el concepto de umbral para explicar los mecanismos de la acción farmacológica. Por ejemplo, la morfina, que es un potente analgésico, eleva el umbral del dolor, tanto reduciendo la detectabilidad de un estímulo doloroso como elevando el criterio que emplea el sujeto para determinar si un estímulo es doloroso o no. La marihuana también incrementa el umbral del dolor, pero lo hace aumentando el criterio de respuesta más que disminuyendo la detectabilidad del estímulo, es decir el estímulo es igual de doloroso, pero el sujeto lo tolera mejor.

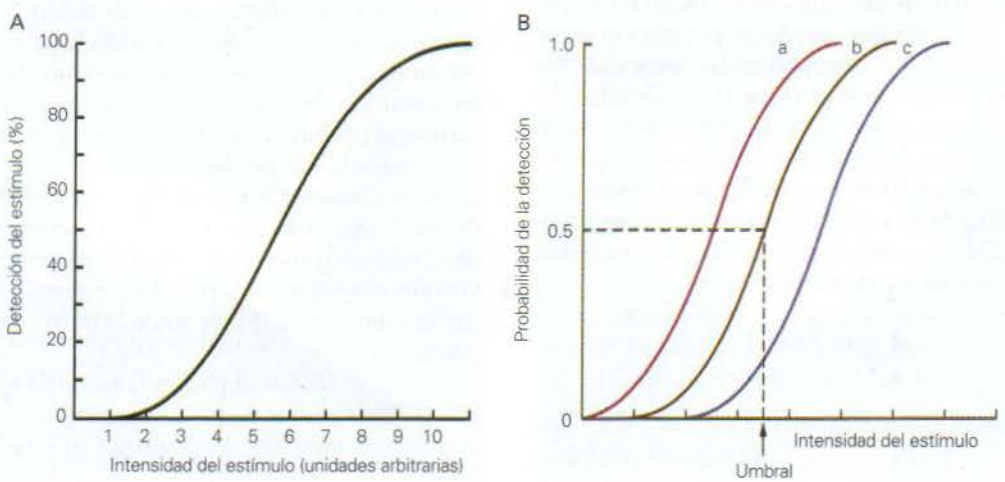


Figura 21-7. Umbrales sensitivos y diferencia mínima reconocible (DMR) entre estímulos que difieren en intensidad, frecuencia y otros parámetros cuantificables.

A. La función psicométrica presenta gráficamente el porcentaje de estímulos detectados por un observador humano como una función de la intensidad del estímulo. El umbral se define como la intensidad del estímulo detectada en el 50 % de las pruebas.

B. El umbral sensitivo absoluto (curva **b**) es una relación ideal entre la intensidad del estímulo y la probabilidad de detección de éste. Si la capacidad del sistema sensorial para detectar el estímulo está aumentada, o si el criterio de respuesta del sujeto está disminuido, se observará una curva **a**, mientras que la curva **c** ilustra lo contrario.

das por los patrones de activación de la población de neuronas sensitivas activadas. Los detalles de la actividad neuronal, durante cuánto tiempo se activa una neurona, con qué rapidez y cuántas neuronas se activan a la vez, codifica la intensidad y la duración de la experiencia sensorial. En los años veinte, Edgar Adrian e Yngve Zotterman observaron en primer lugar que la frecuencia de activación de una fibra aferente aumenta conforme lo hace la intensidad del estímulo. Esto se debe a que la actividad de los receptores sensitivos cambia en relación

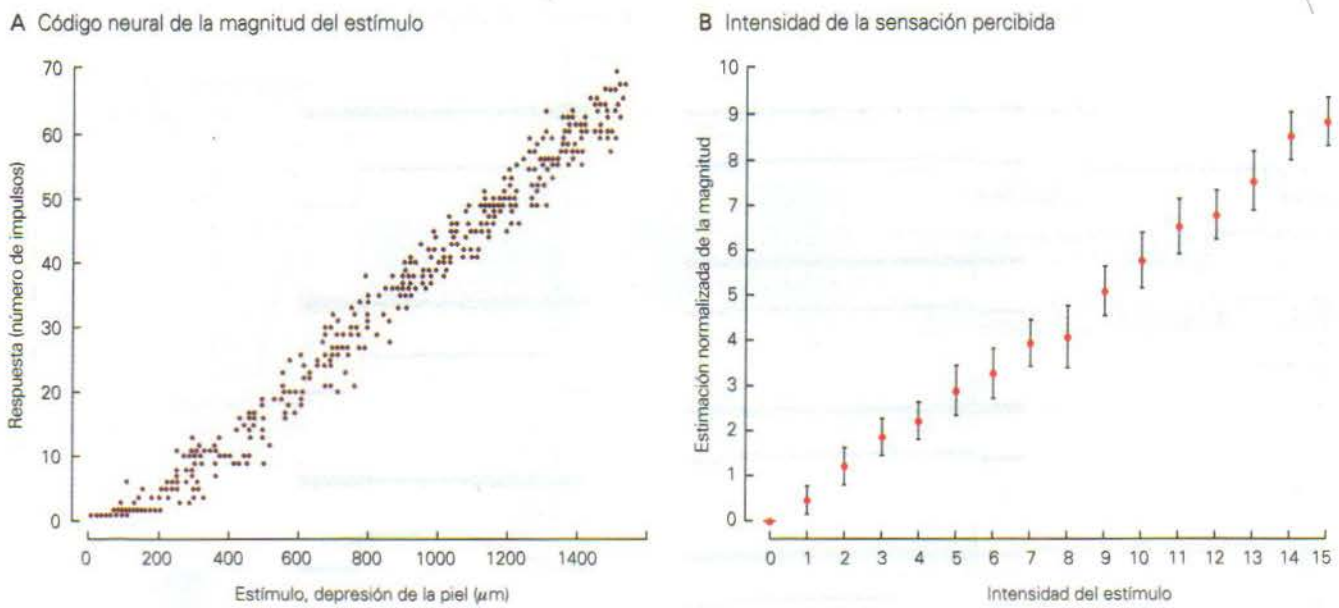


Figura 21-8. La tasa de activación de los nervios sensitivos codifica la magnitud del estímulo. (Adaptado de Mountcastle y cols., 1966.)

A. El número de potenciales de acción por segundo en un mecanorreceptor de adaptación lenta depende de la cantidad de depresiones de la piel. Este receptor precisaba una depresión mínima de 80 μm para responder. La relación entre el aumento de la frecuencia de las activaciones y la presión sobre la piel es lineal.

B. Los cálculos hechos por una persona sobre la magnitud de la sensación producida por la presión sobre la mano aumenta de forma lineal en función de la depresión de la piel. La relación entre el cálculo de la intensidad del estímulo por un sujeto y su fuerza recuerda la relación entre la frecuencia de activación de una neurona sensitiva y la fuerza del estímulo. Estos datos sugieren que la codificación nerviosa de la intensidad del estímulo se transmite fielmente desde los receptores periféricos a los centros corticales que intervienen en la sensación.

con la amplitud del estímulo. El cambio del potencial de membrana producido por el estímulo sensorial se transforma en un código de pulsación digital en el que la frecuencia de los potenciales de acción refleja la amplitud del potencial de receptor. Los estímulos intensos provocan potenciales de receptor más grandes, que generan un mayor número y una mayor frecuencia de potenciales de acción (Fig. 21-8A).

El traslado de la amplitud del potencial de receptor a un código de frecuencia es similar al proceso que gobierna la activación reiterada de las neuronas en respuesta a potenciales sinápticos. El momento de formación de los potenciales de acción tras la despolarización de una neurona depende del umbral de ésta para la activación, que a su vez varía con la activación previa de la neurona. Inmediatamente después del potencial de acción hay un período refractario absoluto, que dura 0.8-1 ms, durante el cual no pueden generarse potenciales de acción porque los canales de Na^+ están inactivados. El límite superior de activación neuronal es de unos 1000-1200 picos por segundo.

El nervio envía un segundo impulso cuando la amplitud del potencial de receptor supera el umbral neuronal. Los potenciales de receptor de menor amplitud son sólo ligeramente mayores que el umbral en reposo. Por ello, el segundo impulso es generado hacia el final del período refractario o cuando éste acaba, y da origen a un largo intervalo entre el primero y el segundo impulso enviados por el axón del receptor. Sin embargo, un potencial de receptor de gran amplitud producido por un estímulo intenso permite que se alcance el umbral en la primera parte del período refractario, lo que reduce el tiempo entre impulsos. Por eso, una gran despolarización produce un corto intervalo entre impulsos y una gran frecuencia de disparos, mientras que una pequeña despolarización origina largos intervalos entre impulsos y a bajas frecuencias de disparo.

Además de aumentar la frecuencia de activación de las neuronas sensitivas individuales, los estímulos más intensos también activan un mayor número de receptores. Por ello, la intensidad de un estímulo está también codificada por el tamaño de la población receptora que responde. Estos *códigos de población* dependen del hecho de que los receptores individuales de un sistema sensorial difieren en cuanto a sus umbrales sensitivos. La mayoría de los sistemas sensoriales tienen por lo menos dos clases de receptores: de umbral bajo y de umbral alto. Según va aumentando la intensidad del estímulo, de débil a fuerte, responden primero los receptores de umbral bajo y después los de umbral alto.

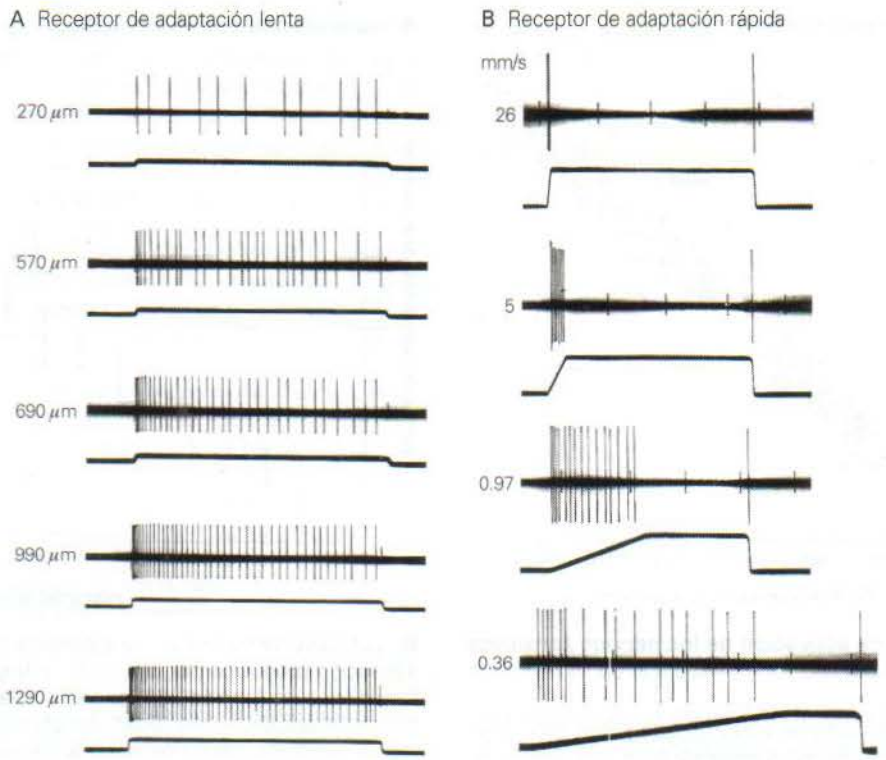


Figura 21-9. Las mediciones de los ritmos de activación cuantifican la forma en que las neuronas sensitivas representan la intensidad de la estimulación con relación al tiempo.

A. Los mecanorreceptores de adaptación lenta responden durante todo un estímulo continuo. Cada trazo sucesivo muestra la respuesta a los aumentos de la presión aplicada sobre la piel; el trazo por debajo de cada registro de picos ilustra la amplitud y la duración del estímulo. Según aumenta la presión también lo hace el número de potenciales de acción descargados, lo que induce ritmos de activación mayores. El ritmo de activación es mayor al principio del contacto de la piel que durante la presión constante, ya que esos receptores también sienten a qué velocidad se aplica la presión. Cuando se retira la varilla de la piel cesa la actividad de los impulsos. (Adaptado de Mountcastle y cols., 1966.)

B. Los mecanorreceptores de adaptación rápida sólo responden al comienzo y al final del estímulo, y señalan el ritmo al cual se aplica o se suprime éste. La pendiente de la pulsación de presión indica la velocidad de la depresión de la piel en milímetros por segundo; todos los estímulos tienen la misma amplitud final. La presión aplicada lentamente provoca un haz de impulsos de baja frecuencia y larga duración; una depresión rápida produce una ráfaga muy breve de activaciones de alta frecuencia. El movimiento de la varilla sobre la piel es señalado tanto por el ritmo como por la duración de la activación de este receptor. El receptor está silencioso cuando se mantiene la presión a una amplitud fija, y vuelve a lanzar impulsos cuando se retira la varilla de la piel. (Adaptado de Talbot y cols., 1968.)

La duración de una sensación viene determinada en parte por la velocidad de adaptación de los receptores

Las propiedades temporales de un estímulo están codificadas como cambios en la frecuencia de la actividad de la neurona sensitiva. Los estímulos aparecen, crecen en intensidad, fluctúan o permanecen estables y, finalmente, desaparecen. Muchos receptores señalan la velocidad a la que el estímulo aumenta o disminuye de intensidad mediante un rápido cambio en su ritmo de activación. Por ejemplo, cuando una varilla toca la piel, la activación inicial es proporcional tanto a la velocidad a la que se deprime la piel como a la cantidad total de presión (Fig. 21-9A). Durante una presión constante, el ritmo de activaciones disminuye a un nivel proporcional a la depresión de la piel. Las activaciones cesan cuando se retira la varilla. Así pues, las neuronas señalan importantes propiedades de los estímulos no sólo cuando lanzan impulsos sino también cuando dejan de hacerlo.

Aunque la activación continua de una neurona sensitiva codifica la intensidad del estímulo, si éste persiste durante varios minutos sin cambiar su posición o su amplitud, su intensidad disminuye y se pierde la sensación. Esta disminución recibe el nombre de *adaptación*. Todos los receptores sensitivos se adaptan a una estimulación constante. Se piensa que esta adaptación constituye una importante base nerviosa de adaptación preceptiva en la que un estímulo constante deja de ser consciente.

Los receptores pueden adaptarse de forma lenta o rápida. Los que responden a una estimulación prolongada

y constante se conocen como *receptores de adaptación lenta*. Estos receptores son capaces de señalar magnitudes de estímulos durante varios minutos. La duración del estímulo es señalada por la despolarización y la generación persistente de potenciales de acción a lo largo del período de estimulación (Fig. 21-9A). Estos receptores se adaptan gradualmente a un estímulo como resultado de una inactivación lenta de los canales de Na^+ o de Ca^{2+} por el potencial de receptor despolarizante, o como resultado de la activación de canales de K^+ dependientes del calcio.

Algunos receptores *dejan* de activarse en respuesta a una estimulación de amplitud constante y sólo se activan cuando aumenta o disminuye la intensidad del estímulo. Estos *receptores de adaptación rápida* sólo responden al comienzo o al final de un estímulo, y señalan el ritmo o la velocidad de la estimulación (Fig. 21-9B). La adaptación de los receptores de adaptación rápida depende de dos factores. En primer lugar, en muchos de ellos la despolarización prolongada del potencial de receptor activa el mecanismo de generación de impulsos en el axón. En segundo lugar, la estructura del receptor filtra los componente constantes del estímulo cambiando de forma, por lo que disminuyen la señal eléctrica generada por el receptor (Fig. 21-10).

La existencia de dos clases de receptores —los sensores de adaptación rápida y lenta— demuestra otro importante principio de la codificación de las sensaciones. Los sistemas sensoriales detectan *contrastes* en estímulos individuales, es decir, cambios del patrón de estimulación en tiempo y espacio. Los receptores de adaptación rápida captan los derivados temporales de los estímulos (velocidad y aceleración) que señalan movimiento. Los ritmos de activación de estos receptores son proporcionales a la velocidad del movimiento y dejan de lanzar impulsos cuando el estímulo entra en fase de reposo. La activación de los receptores de adaptación rápida al comienzo y al final de la estimulación envía información sobre el medio sensorial cambiante al cerebro.

Muchos receptores sensoriales también captan contrastes espaciales. En los Capítulos 22 y 25 veremos cómo ciertas neuronas que intervienen en el tacto y la visión son particularmente sensibles a los bordes. Estas neuronas se activarán mucho más deprisa si las propiedades espaciales de un estímulo en su campo receptivo cambian de forma brusca, que si el estímulo tiene propiedades espaciales uniformes.

Los sistemas sensoriales tienen un plan común

Hemos visto que los diferentes sistemas sensoriales utilizan códigos nerviosos similares para las propiedades de modalidad, localización, intensidad y duración de los estímulos físicos. Cuando una neurona sensitiva se activa

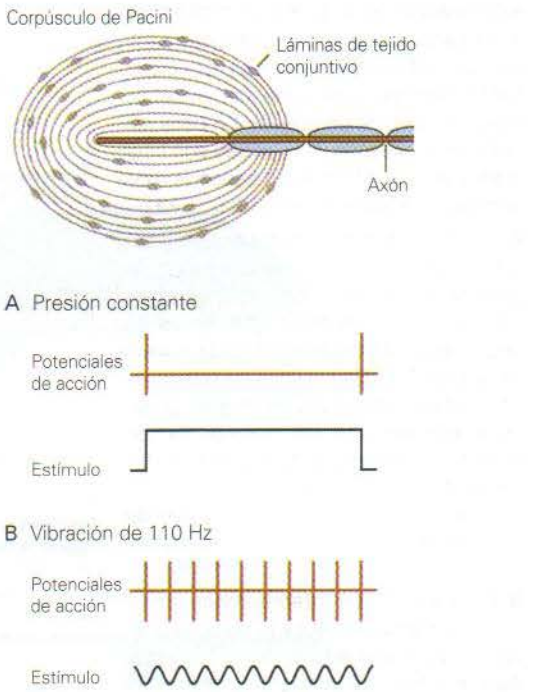


Figura 21-10. En los mecanorreceptores de adaptación rápida, la forma del receptor influye en la adaptación. El corpúsculo de Pacini es un mecanorreceptor de adaptación rápida localizado en la piel, las cápsulas articulares y el mesenterio de la pared abdominal. El receptor consta de laminillas de tejido conjuntivo llenas de líquido y dispuestas de manera concéntrica que forman una cápsula alrededor del terminal del nervio sensitivo. Debido a esta cápsula, las terminaciones sensitivas se especializan en la detección del movimiento.

A. La cápsula del corpúsculo de Pacini se deforma por una presión constante. El receptor responde con uno o dos potenciales de acción al principio y al final de un estímulo de presión, pero se mantiene silencioso cuando el estímulo conserva su intensidad de forma constante. Cuando un estímulo afecta en primer lugar a la piel, la cápsula se deforma y comprime el terminal nervioso. La pulsación de la presión activa canales sensibles al estiramiento en el terminal nervioso y produce la respuesta al inicio del estímulo. Durante la presión constante, la cápsula cambia de forma y reduce la tensión sobre la membrana del nervio. Las láminas externas de la cápsula están comprimidas, absorben la carga estética e impiden que la deformación se transmita al núcleo interno de la cápsula y al terminal nervioso. Cuando se elimina la presión, la cápsula recupera su forma inicial y el movimiento tisular resultante estimula de nuevo el terminal nervioso, lo que produce una respuesta de «apagado».

B. Los corpúsculos de Pacini son sensibles a la vibración. Los movimientos rápidos son transmitidos a través de las láminas hasta el terminal nervioso y generan un potencial de receptor y un potencial de acción por cada ciclo vibratorio.

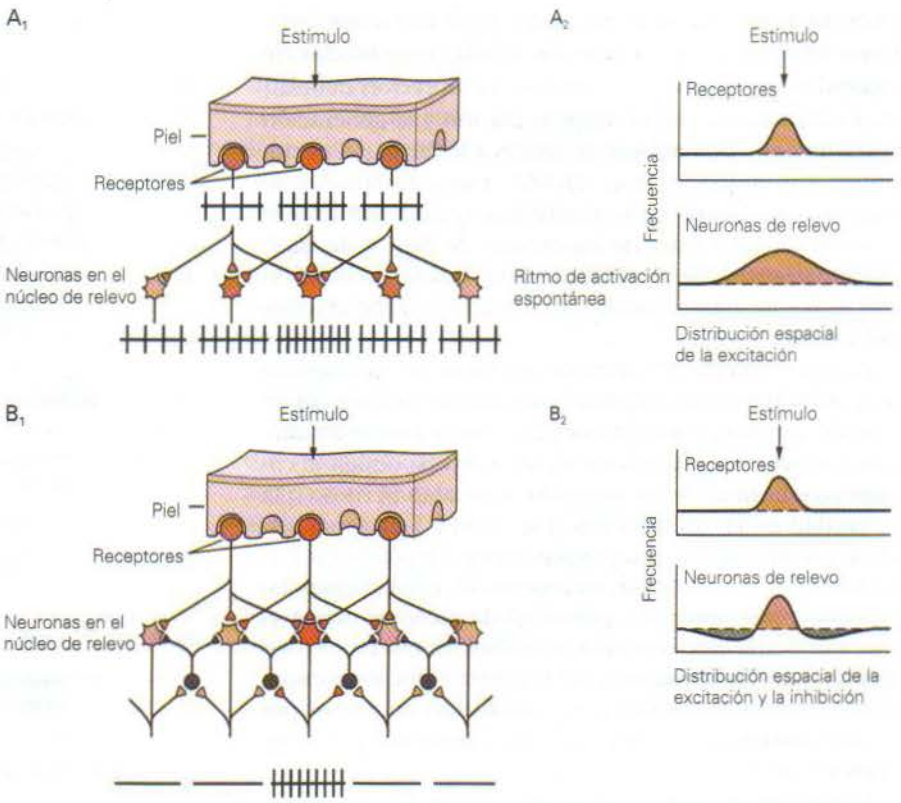


Figura 21-11. La organización funcional y anatómica de las redes de procesamiento sensitivo es jerárquica. La estimulación de un grupo de receptores inicia señales que son transmitidas a través de una serie de núcleos de relevo hasta centros superiores del encéfalo (sólo se muestra un relevo). En cada estadio del procesado, las señales son integradas en una información sensitiva más compleja. (Adaptado de Dudel, 1983.)

A. En el sistema somatosensorial, las conexiones sinápticas excitadoras de cada receptor de la piel están ampliamente distribuidas en un gran grupo de neuronas postsinápticas en cada núcleo de relevo. **1.** Cada neurona de relevo recibe señales sensitivas de un gran grupo de receptores y por ello tiene un campo receptivo mayor que cualquiera de las neuronas emisoras. **2.** Los receptores más cercanos al estímulo responden de forma más enérgica que los más distantes.

B.1. La adición de interneuronas inhibidoras (**en gris**) estrecha la zona de activación. **2.** A cada lado de la región excitadora el ritmo de activación desciende por debajo del nivel de reposo por la inhibición debida a la retroalimentación.

comunica al cerebro que se ha recibido una determinada forma de energía en una localización específica del órgano sensorial. Los detalles del código del potencial de acción informan al cerebro de cuánta energía se ha recibido en ese lugar, cuándo empezó, cuándo se detuvo y con qué rapidez cambió de intensidad. Todos los sistemas sensoriales tienen también mecanismos de procesamiento central similares, que se revisarán brevemente en esta sección, y que se describirán con mayor detalle en capítulos posteriores.

La información sensorial es transportada por grupos de neuronas sensitivas que actúan de forma conjunta

La riqueza de la experiencia sensorial, ya sea la complejidad de los sonidos de una sinfonía de Mahler, la sutil disposición de los planos de color y textura en una vista del Gran Cañón del Colorado o los múltiples sabores de una salsa, no son transportados, como es obvio, por un único axón receptivo o sensitivo, sino por grupos de fibras nerviosas. La actividad de grupos completos de neuronas sensitivas está provocada por los miles y miles de estímulos que normalmente inciden a la vez en los receptores. Los mensajes de los sensores individuales son integrados, y no simplemente sumados, según convergen las señales en los centros de procesamiento del sistema nervioso central. La comprensión del modo en que la información sensitiva transportada por receptores activados de constituye simultánea es procesada en vías paralelas antes de que se combine en los centros más altos de la corteza cerebral constituye la base para la comprensión de la percepción sensorial.

El procesamiento paralelo tiene una importancia particular en la visión, en la que casi todos los fotorreceptores de la retina reciben de forma simultánea estímulos luminosos de tono y brillo diferentes. Para comprender una escena, el sistema visual necesita agrupar las señales producidas por objetos individuales, separarlas y distinguir los objetos de interés del fondo común. Así, en los seres humanos, de todas las modalidades sensoriales, la más desarrollada es la visión; más de la mitad de la corteza procesa información visual.

Submodalidades específicas, como el color turquesa o el sabor de una nectarina, dependen de la actividad combinada de grupos de receptores sensibles a franjas de energía que se superponen más que a la activación única de un solo tipo de receptor. La experiencia subjetiva de un color o un gusto en particular es creada por el cerebro mediante la integración de las señales que recibe de estos diversos receptores.

Los sistemas sensoriales procesan la información en una serie de núcleos de relevo

Las vías que constituyen los sistemas sensoriales tienen una organización seriada. Los receptores proyectan sus señales a las neuronas de primer grado del sistema nervioso central, las cuales lo hacen a su vez a las de segundo grado y superiores. Esta secuencia de conexiones establece una jerarquía funcional muy clara. Por ejemplo, en el sistema somatosensorial, las fibras aferentes primarias convergen en neuronas de segundo orden, localizadas por lo general en el sistema nervioso central, y de allí en neuronas de tercer orden y superiores (Fig. 21-11).

Los núcleos de relevo sirven para preprocesar la información sensorial y determinan si se transmite o no a la corteza. Filtran ruidos o actividades esporádicas de las diferentes fibras y no transmiten más que las secuencias fuertes de actividad reiterada de las fibras sensitivas individuales o la actividad transmitida de forma simultánea por múltiples receptores. Las conexiones convergentes de los receptores sensitivos dentro del núcleo de relevo permiten a cada una de las neuronas de un orden superior la interpretación del mensaje sensorial en el contexto de la actividad de los canales de entrada vecinos.

Como las neuronas receptoras, las que están en cada núcleo de relevo sensitivo tienen un campo receptivo. Este campo está definido por el grupo de células presinápticas que convergen en él. Los campos receptivos de las neuronas sensitivas de segundo orden o superior son mayores y más complejas que los de las neuronas receptoras. Son mayores porque reciben información convergente de muchos cientos de receptores, cada uno de ellos con un campo receptivo ligeramente diferente, pero superpuesto. Son más complejos porque son sensibles a características específicas del estímulo, como el movimiento en una dirección particular en el campo visual.

Las interneuronas inhibidoras presentes dentro de cada núcleo de relevo ayudan a afinar el contraste entre los distintos estímulos

Al contrario que el campo receptivo uniformemente excitador del receptor sensorial, el campo receptivo de las neuronas sensitivas de órdenes superiores de los sistemas visual y somatosensorial tiene tanto regiones excitadoras como inhibidoras. La inhibición es producida por interneuronas inhibidoras en los núcleos de relevo. La región inhibidora de un campo receptivo es un medio importante para realzar el contraste entre distintos estímulos, y de esta forma otorga a los sistemas sensoriales una capacidad adicional para resolver el detalle espacial.

Las interneuronas inhibidoras son activadas por tres vías distintas (Fig. 21-12). La más importante es aquella en la que las fibras aferentes de los receptores o las neuronas de relevo de órdenes inferiores establecen conexiones con interneuronas inhibidoras que tienen conexiones con neuronas de proyección cercanas en el núcleo. Esta *inhibición por alimentación anterógrada* por fibras aferentes permite a las aferentes más activas reducir la salida de información de las neuronas de proyección adyacentes, menos activas. Esto permite lo que Sherrington denominó singularidad de acción, una estrategia según la cual el ganador se lo lleva todo, que asegura la expresión de sólo una de dos o más respuestas competitivas.

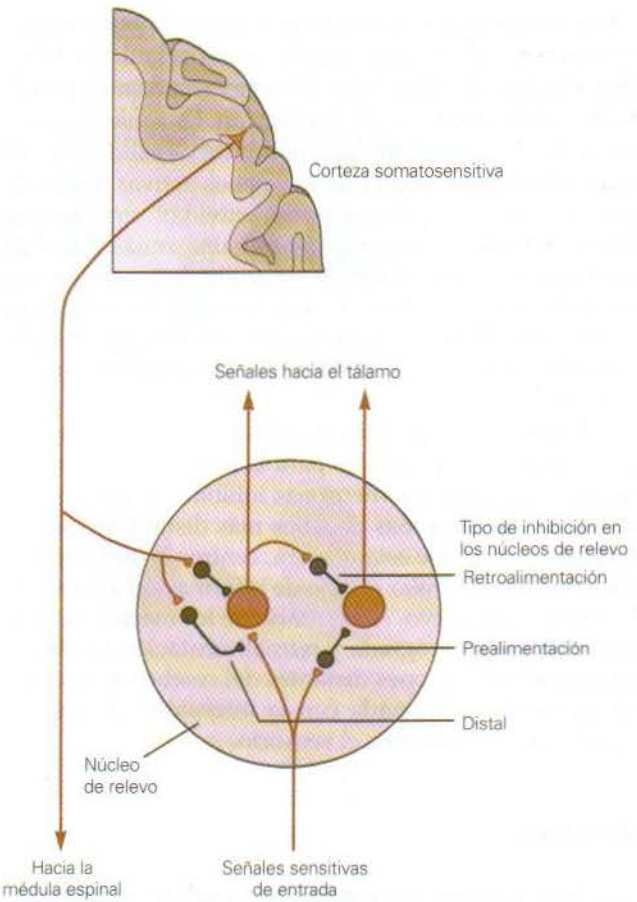


Figura 21-12. La inhibición de las neuronas de proyección seleccionadas en un núcleo de relevo sensitivo aumenta el contraste entre los estímulos. Este dibujo muestra tres vías inhibidoras en el circuito de los núcleos de la columna dorsal, que es el primer relevo en el sistema del sentido del tacto. Las células de proyección (o relevo) **(en marrón)** envían sus axones al tálamo. Reciben señales excitadoras de los axones receptivos al tacto que discurren por las columnas dorsales. Estas fibras aferentes también excitan interneuronas inhibidoras **(en gris)** que establecen conexiones inhibidoras de *prealimentación* sobre células de proyección adyacentes. Además, la actividad de las células de proyección puede inhibir las células adyacentes mediante conexiones de *retroalimentación*. Por último, las neuronas de la corteza cerebral pueden regular las activaciones de las células de proyección mediante inhibición *distal* de los terminales de las neuronas sensitivas primarias o de los cuerpos celulares de las neuronas de proyección.

Las interneuronas inhibidoras también pueden ser activadas por las neuronas de proyección del núcleo de relevo a través de colaterales axónicas recurrentes procedentes de las neuronas de proyección. Esta *inhibición por retroalimentación* permite a las neuronas de salida más activas limitar la actividad de las menos activas. Estas redes inhibidoras crean zonas de actividad contrastante dentro del sistema nervioso central: una zona central de neuronas activas rodeada de un anillo de neuronas menos activas (Fig. 21-11B). Como veremos, en el sistema visual estas interacciones celulares contribuyen a la atención selectiva, que nos permite atender a un estímulo y no a otro.

Además de los circuitos de alimentación anterógrada y retroalimentación locales para la inhibición en un núcleo de relevo, las interneuronas inhibidoras pueden ser activadas por neuronas de sitios más distantes, como la corteza cerebral. De esta manera, centros cerebrales más altos pueden controlar el flujo de información a través de los núcleos de relevo. Al contrario de los mecanismos de alimentación anterógrada y retroalimentación locales, la inhibición por regiones distantes del cerebro no está necesariamente relacionada con la intensidad de las respuestas provocadas por el sensorio.

Resumen

Nuestros sistemas sensoriales representan la forma en que percibimos el mundo externo, nos mantenemos alerta, formamos una imagen corporal y regulamos nuestros movimientos. Las sensaciones se producen cuando unos estímulos externos interactúan con unos receptores. La información sensorial es trasladada al cerebro en forma de trenes de potenciales de acción que discurren a lo largo de neuronas sensitivas individuales y por grupos de esas neuronas que actúan conjuntamente. Todos los sistemas sensoriales responden a cuatro características elementales de los estímulos: la modalidad, la localización, la intensidad y la duración. Las diversas sensaciones que experimentamos, las modalidades sensoriales, reflejan diferentes formas de energía que son transformadas por los receptores en señales eléctricas despolarizantes o hiperpolarizantes, denominadas potenciales de receptor. Los receptores especializados en formas particulares de energía, y que son sensibles a franjas particulares de la longitud de banda de la energía, permiten a los seres humanos captar muchas clases de fenómenos mecánicos, térmicos, químicos y electromagnéticos. Para mantener la especificidad de cada modalidad dentro del sistema nervioso, son segregados axones receptores en vías y áreas de procesamiento anatómicas individuales.

La localización y las dimensiones espaciales de un estímulo son transportadas de forma topográfica, a través de la posición de cada receptor activado en el epitelio sensitivo, denominado su campo receptivo. La identidad de las neuronas sensitivas activas no señala por lo tanto sólo la modalidad de un estímulo, sino también el lugar en el que éste sucede. La intensidad y la duración de la estimulación, por su parte, se reflejan en la amplitud y la duración del potencial de receptor y en el número total de receptores activados. En el cerebro, la intensidad es transportada por un código de potencial de acción en el que la frecuencia de las activaciones es proporcional a la intensidad del estímulo. Las características temporales de un estímulo, como la duración y los cambios de magnitud, son señalados por la dinámica del tren de impulsos.

Las complejas cualidades de los sonidos, las imágenes visuales, las formas, las estructuras, los gustos y los olores requieren la activación de grandes conjuntos de receptores que actúan en paralelo, y de los que cada uno señala un atributo particular del estímulo. Para que nosotros apreciemos la riqueza y la diversidad de la percepción, el sistema nervioso central debe integrar la actividad de una población sensorial entera.

La información sensorial es procesada en el sistema nervioso central por estadios, a través de los núcleos de relevo secuenciales de la médula espinal, el tronco encefálico, el tálamo y la corteza cerebral. Cada una de estas estaciones de procesamiento reúne las señales sensitivas de los receptores adyacentes y, mediante redes de neuronas inhibidoras, transforma la información para resaltar las señales más intensas.

Esther P. Gardner
John H. Martin

Lecturas seleccionadas

Bell J, Bolanowski S, Holmes MH. 1994. The structure and function of Pacinian corpuscles: a review. Progr Neurobiol 42:79-128.

Corey DP, Roper SD (eds). 1992. *Sensory Transduction: Society of General Physiologists, 45th Annual Symposium. Marine Biological Laboratory, Woods Hole, Massachusetts, 5-8 September 1991.* New York: Rockefeller Univ. Press.

Miller GA. 1962. *Psychology: The Science of Mental Life.* New York: Harper & Row.

Mountcastle VB. 1975. The view from within: pathways to the study of perception. Johns Hopkins Med J 136:109-131.

Mountcastle VB. 1980. Sensory receptors and neural encoding: introduction to sensory processes. In: VB Mountcastle (ed). *Medical Physiology,* 14th ed., 1:327-347. St. Louis: Mosby.

Perkel DH, Bullock TH. 1969. Neural coding. Neurosci Res Symp Summ 3:405-527.

Stevens SS. 1961. The psychophysics of sensory function. In: WA Rosenblith (ed). *Sensory Communication,* pp. 1-33. Cambridge, MA: MIT Press.

Stevens SS. 1975. *Psychophysics: Introduction to Its Perceptual, Neural, and Social Prospects.* New York: Wiley.

Referencias

Adrian ED. 1928. *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs.* London: Christophers.

Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 2. The response of a single end-organ. J Physiol (Lond) 61:151-171.

Andres KH, von Düring M. 1973. Morphology of cutaneous receptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology.* Vol. 2, *Somatosensory System,* pp. 3-28. Berlin: Springer-Verlag.

Berkeley G. 1957. *A Treatise Concerning the Principles of Human Knowledge.* K Winkler (ed). Indianapolis: Bobbs-Merrill.

Boring EG. 1942. *Sensation and Perception in the History of Experimental Psychology.* New York: Appleton-Century.

Comte A. 1896. *Cours de philosophie positive* (The positive philosophy of Auguste Comte). H Martineau (transl). London: G. Bell & Sons.

Cowey A, Stoerig P. 1995. Blindsight in monkeys. Nature 373:247-249.

Dudel J. 1983. General sensory physiology. In: RF Schmidt, G Thews (eds), MA Biederman-Thorsen (transl). *Human Physiology,* pp. 177-192. Berlin: Springer.

Fechner G. [1860] 1966. *Elements of Psychophysics,* Vol. 1. DH Howes, EG Boring (eds), HE Adler (transl). New York: Holt, Rinehart and Winston.

Helmholtz HLF. 1859. Über physikalische Ursuche der Harmonie und Disharmonie. Gesellsch Deutsch Naturf Aerzte Amtl Ber 34:157-159.

Hensel H. 1973. Cutaneous thermoreceptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology.* Vol. 2, *Somatosensory System,* pp. 79-110. Berlin: Springer-Verlag.

Hudspeth AJ. 1989. How the ear's works work. Nature 341:397-404.

Hume D. 1984. *A Treatise of Human Nature.* EC Mossner (ed). London: Viking Penguin; New York: Penguin Books.

Humphrey NK, Weiskrantz L. 1967. Vision in monkeys after removal of the striate cortex. Nature 215:595-597.

Kant I. [1781/1787] 1961. *Critique of Pure Reason.* NK Smith (transl) .London: Macmillan.

LaMotte RH, Mountcastle VB. 1975. Capacities of humans and monkeys to discriminate vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychological measurements. J Neurophysiol 38:539-559.

Locke J. 1690. Chapter 1. In: *An Essay Concerning Human Understanding: In Four Books,* Book 2. London.

Loewenstein WR, Mendelson M. 1965. Components of receptor adaptation in a Pacinian corpuscle. J Physiol (Lond) 177:377-397.

Martin JH. 1996. *Neuroanatomy: Text and Atlas,* 2nd ed. Stamford, CT: Appleton & Lange.

Maue RA, Dionne VE. 1987. Patch-clamp studies of isolated mouse olfactory receptor neurons. J Gen Physiol 90:95-125.

Mountcastle VB, Talbot WH, Kornhuber HH. 1966. The neural transformation of mechanical stimuli delivered to the monkey's hand. In: AVS de Reuck, J Knight (eds). *Ciba Foundation Symposium: Touch, Heat and Pain,* pp. 325-351. London: Churchill.

Müller J. 1833-1840. *Handbuch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen.* 2 vols. Coblenz: Hölscher.

Ottoson D, Shepherd GM. 1971. Transducer properties and integrative mechanisms in the frog's muscle spindle. In: WR Loewenstein (ed). *Handbook of Sensory Physiology.* Vol. 1, *Principles of Receptor Physiology,* pp. 442499. Berlin: Springer-Verlag.

Sachs F. 1990. Stretch-sensitive ion channels. Sem Neurosci 2:49-57.

Savage CW. 1970. *The Measurement of Sensation: A Critique of Perceptual Psychophysics.* Berkeley: Univ. California Press.

Shepherd GM. 1994. *Neurobiology,* 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System,* 2nd ed. New Haven: Yale Univ. Press.

Somjen G. 1972. *Sensory Coding in the Mammalian Nervous System.* New York: Appleton-Century-Crofts.

Stevens SS. 1953. On the brightness of lights and the loudness of sounds. Science 118:576.

Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. 1968. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. J Neurophysiol 31:301-334.

Tanner WP Jr, Swets JA. 1954. A decision-making theory of visual detection. Psychol Rev 61:401-409.

Vallbo ÅB. 1995. Single-afferent neurons and somatic sensation in humans. In: MS Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences,* pp. 237-252. Cambridge, MA: MIT Press.

Vallbo ÅB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919-957.

von Frey M. 1894. Beiträge zur Physiologie des Schmerzsinns. Ber Kgl Sächs Ges Wiss Leipzig, pp. 185-196.

von Frey M. 1895. Beiträge zue Sinnesphysiologie der Haut. III. Ber Sächs Ges (Akad) Wiss 47:166-184.

Weber EH. 1846. Der Tastsinn und das Gemeingefühl. In: R Wagner (ed). *Handwörterbuch der Physiologie,* vol. 3, part 2, pp. 481-588, 709-728. Braunschweig: Vieweg.

Weiskrantz L. 1986. *Blindsight: A Case Study and Implications.* Oxford: Clarendon.

Weiskrantz L, Warrington EK, Sanders MD, Marshall J. 1974. Visual capacity in the hemianopic field following a restricted occipital ablation. Brain 97:709-728.

Wundt WM. 1893-1895. *Logik. Eine Untersuchung der Prinzipien der Erkenntnis under der Methoden Wissenschaftlicher Forschung.* Stuttgart: Enke.

Wundt WM. 1896. *Lectures on Human and Animal Psychology.* Translated from 2nd German ed. by JE Creighton, EB Titchener. London/New York: S Sonnenschein/ Macmillan.

22

Los sentidos corporales

La neurona ganglionar de la raíz dorsal es el receptor sensitivo del sistema somatosensorial

El tacto está mediado por los mecanorreceptores de la piel

- Los mecanorreceptores difieren en cuanto a morfología y localización dérmica
- Los mecanorreceptores de las capas superficial y profunda de la piel tienen campos receptivos diferentes
- La resolución espacial de los estímulos sobre la piel varían de una parte a otra del cuerpo debido a que la densidad de los mecanorreceptores varía
- Los mecanorreceptores difieren en cuanto a sus propiedades adaptativas y sus umbrales sensitivos
- Las características espaciales de los objetos son señalados por grupos de mecanorreceptores

Otras sensaciones somáticas están mediadas por diversos receptores especializados

- El calor y el frío están mediados por los receptores térmicos
- El dolor está mediado por los nociceptores
- La propiocepción está mediada por mecanorreceptores del músculo esquelético y la cápsula articular
- Las vísceras tienen receptores mecanosensitivos y quimiosensitivos

Las fibras aferentes de los diferentes receptores conducen potenciales de acción a diferentes velocidades

Las fibras aferentes que transmiten modalidades somatosensoriales diferentes tienen patrones terminales distintos en la médula espinal y el bulbo raquídeo

- El sistema formado por la columna dorsal y el lemnisco interno es la vía principal de percepción del tacto y de la propiocepción
- El sistema anteroexterno media las sensibilidades dolorosa y térmica

Resumen

EL ESTUDIO DE LOS MECANISMOS neurofisiológicos de la sensibilidad comenzó en 1925, cuando Edgar Adrian e Yngve Zotterman registraron por primera vez potenciales de acción en un nervio sensitivo que inervaba el receptor del huso muscular. Estos autores descubrieron que el nervio transmite información del receptor mediante regulación de la frecuencia de los impulsos eléctricos. A continuación, Zotterman y otros investigadores establecieron claramente la noción de energías específicas de nervio, articulada por Johannes Müller a principios del siglo XIX. Este concepto, como ya hemos visto, establece que los receptores morfológicamente distintos se encargan de la transducción de formas particulares de energía y transmiten esta información al cerebro a través de fibras nerviosas dedicadas a esa modalidad. Los estudios de Zotterman demostraron, por ejemplo, que el dolor no es el resultado de una sobreestimulación de un receptor cutáneo de tipo general, sino que es consecuencia de la actividad eléctrica transmitida por receptores sensitivos específicos denominados *nociceptores*.

Comenzaremos el estudio de los sistemas sensoriales individuales con la sensación somática, que es la modalidad que sirvió de ejemplo en los primeros estudios electrofisiológicos de la sensación. La sensibilidad somática surge de la información proporcionada por diversos receptores distribuidos por todo el cuerpo. La sensibilidad somática tiene cuatro modalidades principales: el *tacto discriminador* (necesario para reconocer el tamaño, la forma y la estructura de los objetos y sus movimientos sobre la piel), la *propiocepción* (el sentido de la posición estática y del movimiento de los miembros y del cuerpo), la *nocicepción* (la transmisión de señales de lesión tisular o irritación química, que se perciben normalmente en forma de dolor o de picor) y la sensibilidad térmica (calor y frío).

Cada una de esas modalidades está mediada por un sistema distinto de receptores y de vías de transmisión al cerebro. Sin embargo, todas ellas comparten una clase común de neuronas sensitivas: las neuronas ganglionares de la raíz dorsal. Cada neurona individual de la raíz dorsal responde de forma selectiva a tipos específicos de estímulos, debido a la especialización morfológica y molecular de sus terminales periféricos.

En este capítulo describiremos en general las propiedades de la respuesta sensitiva de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal que inervan la piel e intervienen en las sensibilidades táctil, térmica, dolorosa y el picor. Estudiaremos cómo la especialización de los terminales nerviosos permite a estos receptores la captación de formas específicas de energía. Veremos por qué algunos receptores captan el contacto ligero y otros la presión, y por qué un estímulo doloroso, como una quemadura de la piel, activa fibras nerviosas sensitivas de pequeño diámetro, pero no las neuronas con fibras mielínicas más gruesas, que responden al contacto ligero. Además, nos ocuparemos brevemente de los nociceptores, los propioceptores y los receptores viscerales, que se estudiarán en detalle en capítulos posteriores, cuando estudiemos el dolor, el movimiento voluntario y el sistema nervioso autónomo, respectivamente. Por último, pasaremos revista a las dos principales vías anatómicas que transportan la información somatosensitiva al cerebro anterior, o prosencéfalo. Es necesario conocer la anatomía de estas vías para apreciar por qué ciertas lesiones de la médula espinal pueden interrumpir las sensaciones táctiles del mismo lado, pero no el dolor o la temperatura, mientras que sucede lo contrario en el lado opuesto. En el próximo capítulo, en el que nos centraremos en el tacto, veremos cómo esas vías aferentes transmiten información somatosensorial a la corteza cerebral y cómo ésta procesa e integra dicha información.

La neurona ganglionar de la raíz dorsal es el receptor sensitivo del sistema somatosensorial

Sea cual sea su modalidad, toda la información somatosensorial del tronco y las extremidades es transmitida por las neuronas ganglionares de la raíz dorsal. La información somatosensorial procedente de las estructuras del cráneo (cara, labios, cavidad bucal, conjuntiva y duramadre) es transmitida por las neuronas sensitivas del trigémino, que son funcional y morfológicamente homólogas a las del ganglio de la raíz dorsal. Como hemos visto en el Capítulo 5, estas neuronas son muy adecuadas para cumplir sus dos funciones principales: 1) transducción del estímulo y 2) transmisión de la información codificada del mismo al sistema nervioso central. El cuerpo celular se encuentra en un ganglio de la raíz dorsal de un nervio espinal. Su axón tiene dos ramas, una que se dirige a la periferia y la otra al sistema nervioso central (Fig. 22-1). El terminal de la rama periférica del axón es la única parte del ganglio de la raíz dorsal que es sensible a estímulos naturales. Las propiedades del terminal nervioso determinan la función sensorial de cada una de estas neuronas. El resto de la rama periférica, junto con la rama central, recibe el nombre de *fibra aferente primaria*, y transmite la información del estímulo codificado a la médula espinal o al tronco encefálico.

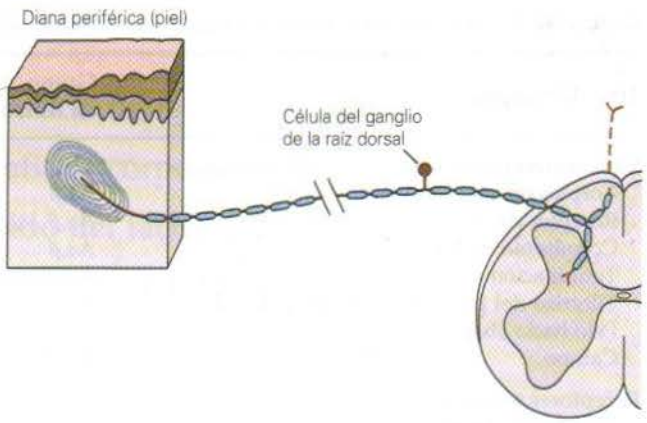


Figura 22-1. Forma de una célula del ganglio de la raíz dorsal. El cuerpo celular se encuentra en un ganglio de la raíz dorsal de un nervio espinal. El axón tiene dos ramas, una que se dirige a la periferia, donde su terminal especializado es sensible a una forma particular de energía del estímulo, y otra que se dirige al sistema nervioso central.

Los terminales periféricos de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal pueden ser de dos tipos, ya que puede tratarse de una terminación nerviosa desnuda o bien encapsulada por una estructura no nerviosa (Fig. 22-2). Las neuronas con terminales encapsulados intervienen en las modalidades somáticas del tacto y la propiocepción (Cuadro 22-1). Sienten los estímulos que deprimen o deforman físicamente de otra manera la superficie receptiva. En contraste con ellas, las neuronas cuyos axones tienen terminaciones desnudas intervienen en las sensibilidades dolorosas o térmicas. Los mecanorreceptores y los propioceptores están inervados por neuronas ganglionares de la raíz dorsal con axones mielinizados de gran diámetro, que conducen rápidamente los potenciales de acción. Los receptores térmicos y los nociceptores tienen axones de pequeño diámetro no mielinizados o con sólo una fina capa de mielina; estos nervios conducen los impulsos más lentamente.

Los neurólogos distinguen entre dos clases de sensaciones somáticas: la epicrítica y la protopática. Las *sensaciones epicríticas* corresponden a los aspectos finos del tacto y están mediadas por receptores encapsulados. Estas sensaciones son la capacidad de 1) detectar un contacto suave de la piel y reconocer el sitio tocado *(topognosia)*; 2) discernir las vibraciones y determinar su frecuencia y amplitud; 3) resolver por el tacto el detalle espacial, como la estructura de las superficies, y la distancia entre dos puntos tocados al mismo tiempo (discriminación de dos puntos), y 4) reconocer la forma de los objetos agarrados con la mano *(estereognosia)*. Las *sensaciones protopáticas* corresponden a las sensibilidades del dolor y la temperatura (así como el picor y el cosquilleo) y están mediadas por receptores con terminaciones nerviosas desnudas. La distinción entre la sensación epicrítica y la protopática ayuda a explicar los cambios de sensación

Cuadro 22-1. Tipos de receptores activos en la sensibilidad somática

Tipo de receptor	Grupo de fibra[1]	Nombre de la fibra[1]	Modalidad
Mecanorreceptores cutáneos y subcutáneos			Tacto
Corpúsculos de Meissner	Aα,β	RA	Caricia, frote suave
Receptor de disco de Merkel	Aα,β	SAI	Presión, estructura
Corpúsculo de Pacini[2]	Aα,β	PC	Vibración
Terminación de Ruffini	Aα,β	SAII	Distensión de la piel
Tilotrico del pelo, protector del pelo	Aα,β	G1, G2	Caricia, frote suave
Pelo hacia abajo	Aδ	D	Caricia suave
Campo	Aα,β	F	Distensión de la piel
Receptores térmicos			Temperatura
Receptores del frío	Aδ	III	Enfriamiento de la piel (25 °C)
Receptores del calor	C	IV	Calentamiento de la piel (41 °C)
Nociceptores del calor intenso	Aδ	III	Temperaturas muy calientes (>45 °C)
Nociceptores del frío intenso	C	IV	Temperaturas muy frías (<5 °C)
Nociceptores			Dolor
Mecánicos	Aδ	III	Dolor agudo y punzante
Termomecánicos	Aδ	III	Dolor quemante
Termomecánicos	C	IV	Dolor de congelación
Polimodales	C	IV	Dolor quemante lento
Mecanorreceptores musculares y esqueléticos			Propiocepión de las extremidades
Huso muscular primario	Aα	Ia	Longitud y velocidad muscular
Huso muscular secundario	Aβ	II	Estiramiento muscular
Órgano del tendón de Golgi	Aα	Ib	Contracción muscular
Mecanorreceptores de la cápsula articular	Aβ	II	Ángulo articular
Terminaciones libres sensibles al estiramiento	Aδ	III	Estiramiento o fuerza excesivas

[1] Véase el Cuadro 22-2.
[2] También hay corpúsculos de Pacini en el mesenterio, entre las capas musculares y en las membranas interóseas.

que se producen tras la lesión de un nervio periférico. Las sensaciones protopáticas son consideradas menos finas que las epicríticas, en parte porque se necesitan estímulos más intensos para provocar dolor. Sin embargo, los mecanismos de codificación del dolor son muy sensibles a los aspectos perjudiciales o de lesión tisular del estímulo.

El tacto está mediado por los mecanorreceptores de la piel

La sensibilidad táctil es máxima en la piel sin pelo *(glabra)* de los dedos, la superficie palmar de la mano, la planta del pie y los labios. La piel glabra se caracteriza por una disposición regular de crestas formadas por pliegues de la epidermis. Estas crestas están dispuestas según diseños circulares denominados *huellas dactilares*, y contienen una densa matriz de mecanorreceptores. Estos receptores median el sentido del tacto y son excitados por la depresión de la piel o por el movimiento a través de su superficie. Cuando un objeto comprime la mano, la piel se ajusta a su contorno. La profundidad de la depresión depende de la fuerza ejercida por el objeto sobre la piel, así como de su geometría. Todos los mecanorreceptores sienten estos cambios del contorno de la piel, pero difieren morfológicamente de forma considerable, lo que afecta a su función fisiológica (Fig. 22-2).

Los mecanorreceptores difieren en cuanto a forma y localización dérmica

Casi todos los mecanorreceptores tienen órganos terminales especializados que rodean el terminal nervioso. Aunque la sensibilidad de esos receptores al desplazamiento mecánico es una propiedad de la membrana del terminal nervioso, su respuesta dinámica a la estimulación es modelada por la cápsula especializada. Estas estructuras no nerviosas deben ser deformadas de una forma particular para que exciten el nervio sensitivo. Estudios histológicos y fisiológicos han identificado cuatro tipos principales de mecanorreceptores en la piel glabra. Dos de ellos están localizados en las capas superficiales de la piel y los otros dos en el tejido subcutáneo (véase la Fig. 22-2). Los pequeños receptores superficiales captan la deformación de las crestas papilares en las que residen. Los receptores subcutáneos, de mayor tamaño, captan la deformación de un área más amplia de piel que se extiende más allá de las crestas suprayacentes.

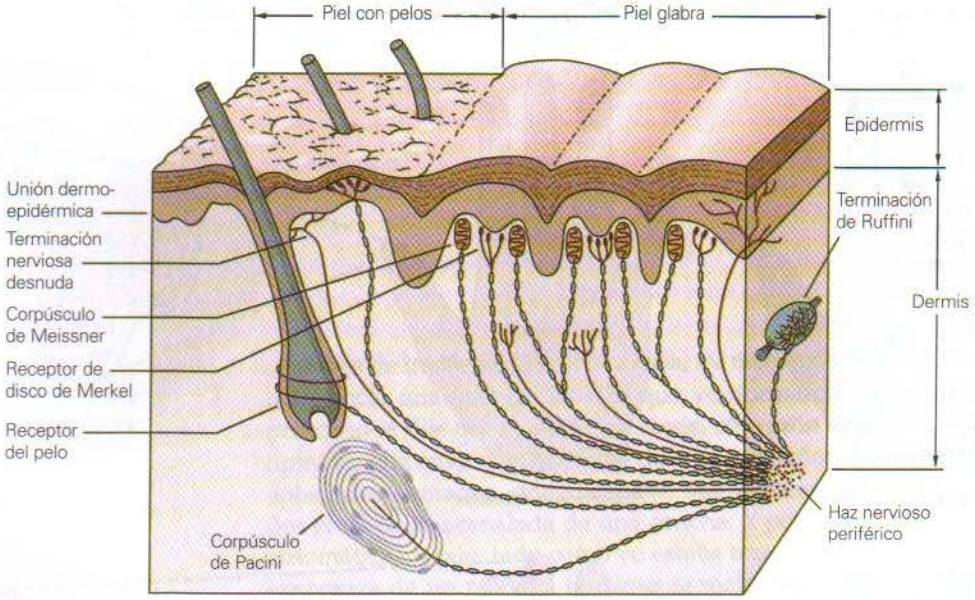


Figura 22-2. Localización y morfología de los mecanorreceptores en la piel con pelos y glabra de la mano humana. Los receptores están localizados en la parte superficial de la piel, en la unión entre la dermis y la epidermis, y más profundamente en la dermis y el tejido subcutáneo. Los receptores de la piel glabra son los corpúsculos de Meissner, localizados en las papilas dérmicas; los receptores en disco de Merkel, localizados entre las papilas dérmicas; y las terminaciones nerviosas desnudas. Los receptores de la piel con pelos son los receptores de los pelos, los receptores de Merkel (con una organización ligeramente diferente a la de sus semejantes de la piel glabra) y las terminaciones nerviosas desnudas. Los receptores subcutáneos, tanto por debajo de la piel glabra como de la dotada de pelos, son los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini. Las fibras nerviosas que terminan en las capas superficiales de la piel no inervan más que un solo órgano receptor. La estructura de éste determina su función fisiológica.

Los dos principales mecanorreceptores de las capas superficiales de la piel son el corpúsculo de Meissner y el receptor en disco de Merkel. El *corpúsculo de Meissner*, un receptor de adaptación rápida, está acoplado mecánicamente a un borde de la cresta papilar, relación que le confiere una fina sensibilidad mecánica. El receptor consiste en una estructura globular llena de líquido que encierra un paquete de células epiteliales aplanadas; el terminal nervioso sensitivo está entrelazado entre las diferentes capas del corpúsculo. El receptor en *disco de Merkel*, un receptor de adaptación lenta, es una pequeña célula epitelial que rodea el terminal nervioso. La célula de Merkel encierra una estructura semirrígida que transmite la tensión de compresión de la piel a la terminación nerviosa sensitiva, lo que provoca respuestas mantenidas de adaptación lenta. Los receptores en disco de Merkel normalmente se encuentran formando grupos en el centro de la cresta papilar.

Los dos mecanorreceptores que se encuentran en el tejido subcutáneo profundo son el corpúsculo de Pacini y la terminación de Ruffini. Estos receptores son mucho más grandes que las células de Merkel y los corpúsculos de Meissner, y también son menos abundantes. El *corpúsculo de Pacini* es fisiológicamente similar al corpúsculo de Meissner. Responde a una depresión rápida de la piel, pero no a una presión constante, debido a las laminillas de tejido conjuntivo que rodean la terminación nerviosa (véase la Fig. 21-10). La gran cápsula de este receptor está unida de forma flexible a la piel, lo que le permite sentir las vibraciones que se producen a varios centímetros de distancia. Estos receptores son activados de forma selectiva en la prueba neurológica de corriente de contacto con un diapasón (oscilando a 200-300 Hz) sobre la piel o una prominencia ósea. Las *terminaciones de Ruffini* son receptores de adaptación lenta que enlazan el tejido subcutáneo a pliegues de la piel en las articulaciones y en la palma, o a las uñas. Estos receptores captan la distensión de la piel y notan cuando se dobla una uña, ya que esos estímulos comprimen las terminaciones nerviosas. La información mecánica captada por las terminaciones de Ruffini contribuye a nuestra percepción de la forma de los objetos que agarramos con la mano. La disposición anatómica de los mecanorreceptores en la piel glabra puede verse en la Figura 22-2.

Se encuentran mecanorreceptores similares en la piel con pelos que cubre la mayor parte de la superficie corporal. Los principales mecanorreceptores de adaptación rápida de la piel con pelos son el receptor del folículo piloso y el receptor de campo. Los receptores del folículo piloso responden al desplazamiento del pelo. Las tres clases existentes de esos receptores (pelo hacia abajo, de protección y tilotrico) difieren en cuanto a su sensibili-

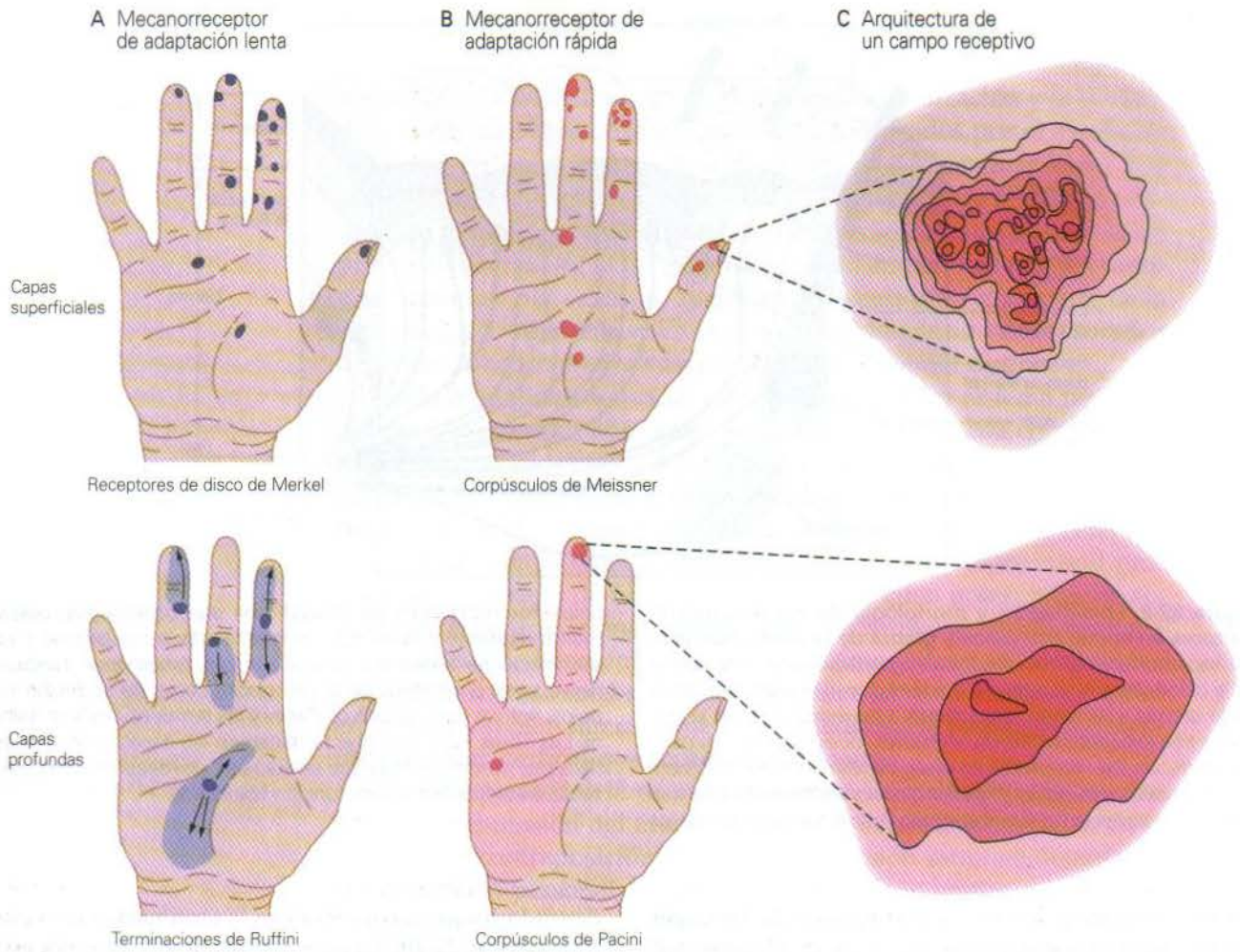


Figura 22-3. Los mecanorreceptores de la piel glabra varían en cuanto al tamaño y la estructura de sus campos receptivos. Cada área coloreada en las manos del dibujo indica el campo receptivo de una fibra nerviosa sensitiva diferente del nervio mediano humano. (Adaptado de Johansson y Vallbo, 1983.)

A. El receptor en disco de Merkel de la parte superficial de la piel y la terminación subcutánea de Ruffini son receptores de adaptación lenta (véase la Fig. 21-9A). El receptor en disco de Merkel tiene un pequeño campo receptivo, muy localizado, mientras que la terminación de Ruffini tiene un gran campo **(violeta claro)** con una zona central de sensibilidad máxima **(violeta oscuro).** Según su localización, las terminaciones individuales de Ruffini son excitadas por el estiramiento de la piel en las direcciones específicas indicadas por las flechas.

B. El corpúsculo de Meissner de la parte superficial de la piel y el corpúsculo subcutáneo de Pacini son receptores de adaptación rápida (véase la Fig. 21-9B). Los corpúsculos de Meissner de las yemas de los dedos tienen unos campos receptivos de unos 2 ó 3 mm de diámetro por término medio, mientras que los campos receptivos de la palma tienen 10 mm de diámetro por término medio. Los campos receptivos de los corpúsculos de Pacini cubren superficies continuas más amplias en los dedos o la palma **(rosa claro),** pero tienen una zona central de máxima sensibilidad localizada directamente por encima del receptor **(rojo).**

C. Representación ampliada de los campos receptivos de los mecanorreceptores de las capas superficial y profunda de la piel glabra. La sensibilidad relativa a la presión se muestra en forma de un mapa de contornos en los que las regiones más sensibles están en **rojo** y las menos sensibles en **rosa pálido.** Los campos receptivos de las capas superficiales de la piel tienen muchos puntos de gran sensibilidad, que señalan la posición de los corpúsculos de Meissner o de los receptores en disco de Merkel. Los campos receptivos de las capas profundas tienen un único punto de máxima sensibilidad situado por encima del receptor de Pacini o de Ruffini.

dad al movimiento del pelo y a la velocidad de la conducción (véase el Cuadro 22-1). Los receptores de campo están situados principalmente sobre las articulaciones de los dedos, la muñeca y el codo, y perciben la distensión de la piel cuando se flexiona la articulación o cuando se frota la piel.

Los mecanorreceptores de las capas superficial y profunda de la piel tienen campos receptivos diferentes

Cada neurona ganglionar de la raíz dorsal transmite información sensitiva de un área limitada de la piel, determi-

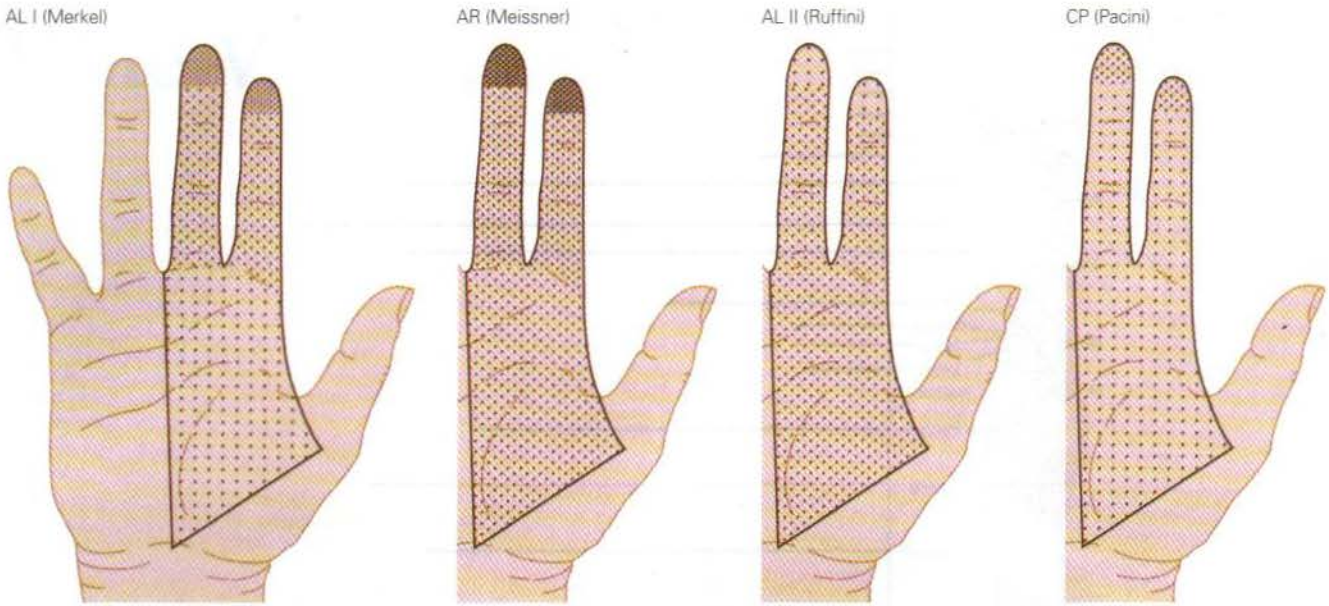


Figura 22-4. La distribución de los tipos de receptores de la mano humana varía de unas zonas a otras. El número de fibras nerviosas sensitivas que inervan una zona determinada está indicada por la densidad del punteado, de forma que la mayor densidad corresponde al punteado más denso. (**AR** = de adaptación rápida; **AL** = de adaptación lenta). Los corpúsculos de Meissner (AR) y los receptores en disco de Merkel (AL I) son los más numerosos y están distribuidos preferentemente en la mitad distal de la yema del dedo. Los corpúsculos de Pacini (CP) y las terminaciones de Ruffini (AL II) son mucho menos abundantes y están distribuidos de manera uniforme en la mano, con escasa diferencia entre las regiones distales y las proximales. Las yemas de los dedos son las regiones de la piel más densamente inervadas del cuerpo humano, con unas 300 fibras nerviosas mecanorreceptivas por centímetro cuadrado. El número de estas fibras está reducido a 120/cm^2 en las falanges proximales, y a 50/cm^2 en la palma. (Adaptado de Vallbo y Johansson, 1978.)

nada por la localización de sus terminaciones receptivas. Como vimos en el Capítulo 21, la región de la piel que excita una neurona sensitiva se conoce como su campo receptivo.

El tamaño y la estructura de los campos receptivos difiere en los receptores de las capas superficial y profunda de la piel. Una única célula del ganglio de la raíz dorsal que inerva las capas superficiales recibe información de un grupo de 10 a 25 corpúsculos de Meissner o receptores de disco de Merkel. La fibra aferente tiene un campo receptivo que abarca una pequeña zona circular, con un diámetro de 2 a 10 mm (Fig. 22-3). El diámetro de estos campos receptivos es por lo menos de un orden de magnitud superior al de un receptor individual. Por ello, las fibras nerviosas que inervan las capas superficiales de la piel recogen la actividad de muchos receptores sensitivos de un tipo particular. En contraste con ello, cada fibra nerviosa que inerva las capas profundas de la piel inerva un único corpúsculo de Pacini o una sola terminación de Ruffini. En consecuencia, los campos receptivos de estos receptores cubren grandes áreas dérmicas y sus bordes son imprecisos (Fig. 22-3). Por lo general, estos campos receptivos tienen un único «punto caliente», donde la sensibilidad al tacto es mayor; este punto está localizado directamente sobre el receptor. Los grandes campos receptivos son el resultado de la capacidad de estos receptores para captar el desplazamiento mecánico a una cierta distancia del órgano terminal.

La diferencia de tamaño de los campos receptivos de los receptores de las capas superficial y profunda de la piel tiene gran importancia para la función de éstos. Los corpúsculos de Meissner y los receptores en disco de Merkel de las capas superficiales resuelven finas diferencias espaciales porque transmiten información procedente de un área restringida de piel. Como estos receptores tienen un diámetro menor que las crestas de piel glabra de las huellas dactilares, los receptores individuales pueden ser estimulados por toques muy pequeños sobre una superficie. Esta resolución espacial fina permite a los seres humanos discriminar al tacto de una forma precisa la estructura de una superficie y leer en el sistema Braille. Los corpúsculos de Pacini y las terminaciones de Ruffini de las capas profundas no resuelven más que diferencias espaciales imprecisas, y son poco adecuados para una localización espacial precisa o para la resolución de un detalle espacial fino. Los mecanorreceptores de las capas profundas de la piel captan propiedades más globales de los objetos y detectan desplazamientos en una amplia zona de la piel.

La resolución espacial de los estímulos sobre la piel varía de una parte a otra del cuerpo debido a que también varía la densidad de los mecanorreceptores

Además de las diferencias de resolución espacial entre las distintas clases de receptores como consecuencia de las di-

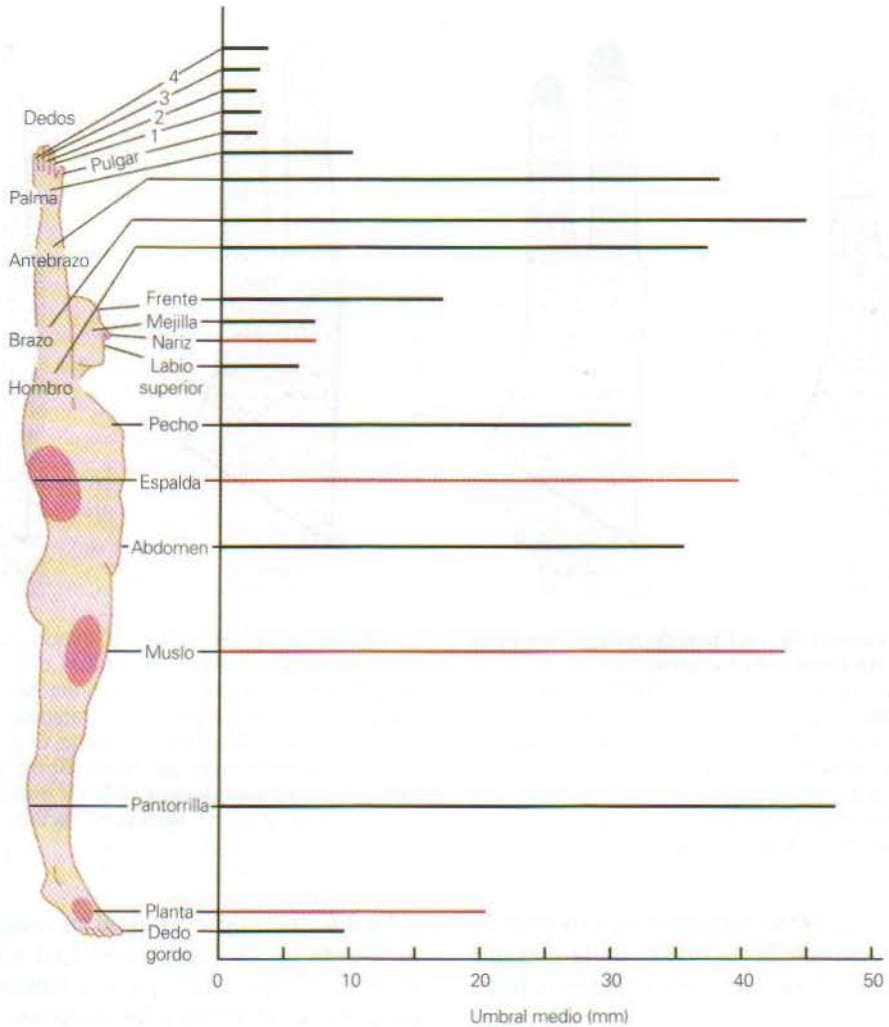


Figura 22-5. La discriminación de dos puntos varía en las distintas partes de la superficie del cuerpo. El umbral de dos puntos mide la distancia mínima a la que dos estímulos son reconocidos como distintos. A una menor separación, los estímulos se confunden en una única sensación continua que abarca la distancia entre ellos. Los umbrales de dos puntos se miden clínicamente con un compás calibrado, en el que está indicada con exactitud la separación entre las dos puntas del mismo. Los umbrales de dos puntos también pueden determinarse mediante mediciones de la capacidad de las personas para discriminar la orientación de las crestas raspadas en función del espacio que hay entre ellas. Este método mide la agudeza espacial con mayor precisión. El umbral de dos puntos varía en las diferentes regiones del cuerpo; es de unos 2 mm en la yema de los dedos, pero aumenta hasta 10 mm en la palma y hasta 40 mm en el brazo. Los umbrales de dos puntos señalados en **rosa** corresponden al diámetro de los campos receptivos correspondientes señalados también en rosa en el dibujo del cuerpo. La mayor capacidad discriminativa la tienen las yemas de los dedos, los labios y la lengua, cuyos campos receptivos son los más pequeños. (Adaptado de Weinstein, 1968.)

ferencias de tamaño de sus campos receptivos, la zona dérmica incluida dentro de cada campo receptivo varía según las distintas partes del cuerpo. Los campos receptivos más pequeños están en las puntas de los dedos; los de las falanges proximales son ligeramente mayores y los de la palma de la mano son aún más grandes. Los campos receptivos de la piel con pelos también aumentan de tamaño según se aplican los estímulos en dirección proximal desde la muñeca al tronco. Estas variaciones del tamaño de los campos receptivos reflejan la densidad de los mecanorreceptores en las diferentes regiones de la piel. Aunque las neuronas individuales del ganglio de la raíz dorsal inervan aproximadamente el mismo número de receptores sensitivos en la piel, hay muchos más corpúsculos de Meissner y de receptores en disco de Merkel en la piel de las puntas de los dedos que en la palma de la mano. El espaciamiento de los mecanorreceptores es, por lo tanto, menor en las puntas de los dedos y se amplía en dirección proximal hasta la palma, donde los receptores están agrupados de forma menos densa (Fig. 22-4).

Recuadro 22-1. El sentido de la vibración está codificado por trenes de picos en los mecanorreceptores de la piel

La vibración es la sensación producida por la oscilación sinusoidal de objetos colocados sobre la piel. La vibración puede ser producida por el zumbido de un motor eléctrico, las cuerdas de un instrumento musical, o el diapasón utilizado en las exploraciones neurológicas. Los mecanorreceptores de la piel responden a estas oscilaciones con un código de pulsaciones en el que cada potencial de acción señala un ciclo de la onda sinusoidal (Fig. 22-6A). La frecuencia vibratoria viene señalada por la de los potenciales de acción generados por los nervios sensitivos.

Los mecanorreceptores difieren entre sí en cuanto a su sensibilidad liminar para las vibraciones (Fig. 22-6B). Los receptores en disco de Merkel son los que mejor responden a frecuencias extremadamente bajas (5-15 Hz); los corpúsculos de Meissner son los más sensibles a los estímulos de frecuencia media (20-50 Hz). Los corpúsculos de Pacini tienen el umbral más bajo para las frecuencias altas (60-400 Hz); a 250 Hz detectan vibraciones de hasta 1 μm, pero a 30 Hz requieren estímulos de mucha mayor amplitud.

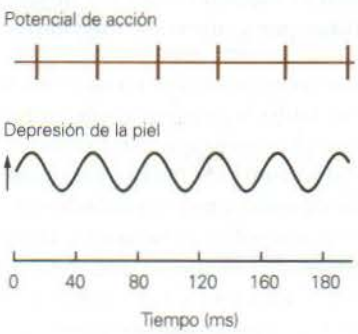


Figura 22-6A. Un mecanorreceptor de adaptación rápida responde a los estímulos mecánicos sinusoidales con un solo potencial de acción para cada ciclo. El registro mostrado corresponde a un receptor estimulado con un estímulo vibratorio de 25 Hz; la frecuencia de activación del receptor es de 25 potenciales de acción por segundo. La intensidad de estímulo más baja que provoca un potencial de acción por ciclo del estímulo sinusoidal recibe el nombre de «umbral de ajuste» del receptor. (Adaptado de Talbot y cols., 1968.)

El umbral de ajuste del receptor determina su capacidad para captar las vibraciones. Los seres humanos son sensibles sobre todo a vibraciones con frecuencias de 200 a 250 Hz. Para que puedan sentirse frecuencias menores o mayores, las vibraciones tienen que tener amplitudes proporcionalmente más grandes.

La percepción de las vibraciones como una serie de fenómenos repetidos se debe al hecho de que los receptores sometidos a ellas son activados de forma sincrónica y por ello generan potenciales de acción de forma simultánea. La intensidad de la vibración viene determinada por el número total de fibras nerviosas sensitivas que son activadas, más que por la frecuencia de la activación que codifica la frecuencia vibratoria. Si se explora a un paciente con una vibración de 250 Hz, cerca de su umbral sensitivo, sólo se activan los corpúsculos de Pacini que estén justamente por debajo del punto de contacto en la piel. Según aumente la amplitud de la vibración, los corpúsculos de Pacini más distantes, así como los corpúsculos de Meissner, serán activados bajo el vibrador. El número total de nervios sensitivos activos está en relación lineal con la amplitud de la vibración.

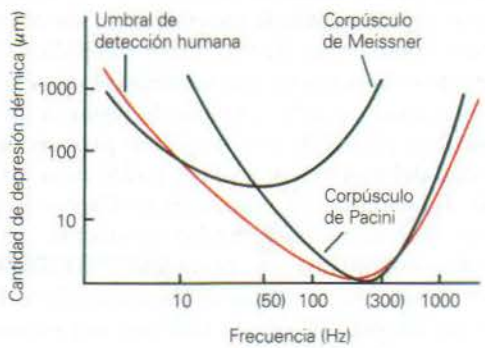


Figura 22-6B. El umbral para detectar vibraciones corresponde al umbral de ajuste del mecanorreceptor. El umbral más bajo de sensibilidad de los corpúsculos de Meissner es el que corresponde a 20-50 Hz. Los corpúsculos de Pacini captan frecuencias más altas. (Adaptado de Mountcastle y cols., 1972.)

El tamaño de los campos receptivos en una región particular de la piel indica la capacidad para determinar si se han estimulado uno o más puntos. Una neurona sensitiva que inerve los corpúsculos de Meissner y los receptores en disco de Merkel transmite información sobre la depresión *más amplia* de la piel dentro de su campo receptivo. Si se estimulan dos puntos dentro del mismo campo receptivo, la neurona sólo transmitirá la señal de la depresión más profunda. Pero si los puntos están localizados en los campos receptivos de dos fibras nerviosas diferentes, se transmitirá la información sobre los dos puntos estimulados. Cuanto más separados se encuentren los puntos en la superficie, tanto más probable será que los dos nervios activos estén separados por fibras nerviosas silenciosas. El contraste entre fibras nerviosas activas e inactivas parece ser necesario para resolver el detalle espacial.

La resolución espacial de los estímulos en varias regiones de la piel puede cuantificarse en los seres humanos midiendo su capacidad para percibir un par de estímulos cercanos entre sí como dos entidades distintas. La distancia mínima entre dos estímulos detectables recibe el nombre de *umbral de dos puntos*. Este umbral varía según las diferentes regiones corporales (Fig. 22-5). Estas variaciones guardan relación con el tamaño de los campos receptivos sensitivos y la densidad de inervación de

los mecanorreceptores en las capas superficiales de la piel. Así pues, la medición de la función sensitiva de la mano humana revela información importante sobre la organización de los órganos de los sentidos periféricos.

Los mecanorreceptores difieren en cuanto a sus propiedades adaptativas y sus umbrales sensitivos

¿Por qué dispone cada capa de piel de dos conjuntos diferentes de mecanorreceptores con campos receptivos similares? La respuesta reside en su función fisiológica. Aunque los cuatro tipos de mecanorreceptores son excitados por la depresión de la piel, la información que transmiten es diferente. Como ya hemos visto en el Capítulo 21, los mecanorreceptores responden al tacto con respuestas de adaptación lenta mantenida o con ráfagas de adaptación rápida al comienzo y al final del contacto. Los receptores de adaptación lenta envían señales de la presión y la forma de los objetos mediante su ritmo de activación medio (véase la Fig. 21-9A). El número total de potenciales de acción provocados por segundo es proporcional a la fuerza de depresión aplicada al receptor. Los receptores de adaptación rápida captan la movilidad de los objetos sobre la piel (véase la Fig. 21-9B). Estos receptores responden durante el período en que cambia la posición de un estímulo, y dejan de activarse cuando llegan a un punto de reposo. Sus ritmos de activación son proporcionales a la velocidad del movimiento, y la duración de la actividad señala la duración de ese movimiento. Captan impactos verticales como la onda de presión producida cuando la mano entra en contacto con un objeto y las vibraciones cuando el objeto oscila (véase el Recuadro 22-1). Los receptores de adaptación rápida también son estimulados por la movilidad lateral, como caricias, roces o palpaciones.

Los mecanorreceptores también difieren en cuanto a sus umbrales sensitivos, es decir, la intensidad mínima de estimulación necesaria para generar un potencial de acción en el nervio. Los receptores de adaptación rápida tienen umbrales táctiles más bajos que los de adaptación lenta. El corpúsculo de Pacini es el mecanorreceptor más sensible de todos (Fig. 22-6). Estos receptores son capaces de detectar las diminutas vibraciones producidas por impactos sobre una superficie sobre la que se apoya la mano o causados por el zumbido de un motor eléctrico. Los corpúsculos de Pacini también sienten el desplazamiento de fricción de la piel cuando la mano se mueve sobre un objeto, tanto si la superficie de éste es lisa como si es rugosa. El corpúsculo de Meissner es particularmente sensible a cambios bruscos de la forma de los objetos que se producen en los bordes o ángulos, y a pequeñas irregularidades de la superficie percibidas por la mano durante la palpación. Los corpúsculos de Meissner se utilizan para detectar y localizar pequeñas protuberancias o crestas en una superficie por lo demás lisa.

Para activar los receptores en disco de Merkel de adaptación lenta se precisan protuberancias o bordes más salientes. Sin embargo, una vez estimulados, estos receptores proporcionan una imagen más clara de los contornos mediante cambios en la frecuencia de activación. Si la superficie es plana, estos receptores se activan de forma continua y a un ritmo relativamente lento. Las convexidades que oprimen la piel aumentan el ritmo de la activación, mientras que las concavidades acallan estos receptores. Las respuestas son proporcionales a la curvatura de la superficie; los objetos de gran diámetro y con curvas suaves provocan respuestas más débiles que los objetos de pequeño diámetro (Fig. 22-7). Las respuestas más fuertes se producen cuando contactan con el campo receptivo objetos de exploración de bordes agudos o puntiformes, como un lapicero afilado. Estos cambios de la actividad del receptor se reflejan en las correspondientes percepciones de la forma del objeto experimentadas cuando agarramos esferas de diferentes diámetros entre el pulgar y el índice. Una esfera muy pequeña, como un rodamiento de bolas, produce una sensación relativamente aguda, mientras que una pelota de ping-pong parece roma.

Las características espaciales de los objetos son transmitidas por grupos de mecanorreceptores

Si el ritmo de activación de los receptores de adaptación lenta transmite tanto la presión como la forma, ¿de qué manera descifra el cerebro qué parámetro es enviado por un receptor individual? De hecho, un receptor no puede enviar la señal de estas dos propiedades de forma ambigua. La información sobre el tamaño y la forma es transmitida por grupos de receptores que son estimulados por diferentes partes del objeto. Un objeto de pequeño diámetro que oprime la piel en un pequeño lugar bien localizado produce una respuesta de pico agudo en la que un pequeño número de receptores adyacentes se activa a gran velocidad. Un objeto suavemente redondeado que contacta con una región de piel grande provoca respuestas débiles en una gran cantidad de receptores, lo que configura perfil amplio y de baja amplitud (Fig. 22-7A).

La información sobre la estructura está también mediada por grupos de mecanorreceptores. Los seres humanos son capaces de sentir la rugosidad de la superficie, así como el espaciado y la orientación de los patrones estructurales, como unas rejillas o un grupo de puntos de Braille. Cuando se frota la mano sobre un conjunto de puntos de Braille, los receptores en disco de Merkel y los corpúsculos de Meissner generan salvas de potenciales de acción y quedan en silencio según pasan las regiones lisas entre los puntos. Las activaciones periódicas de esos receptores transmiten las señales de la disposición espacial del patrón estructural (Fig. 22-8).

Sin embargo, cada axón de un receptor no es estimulado más que por una pequeña porción del patrón. El cuadro general no está contenido en los patrones de activación de ninguna fibra nerviosa individual, sino en el conjunto de señales proporcionadas por los nervios sensitivos activos e

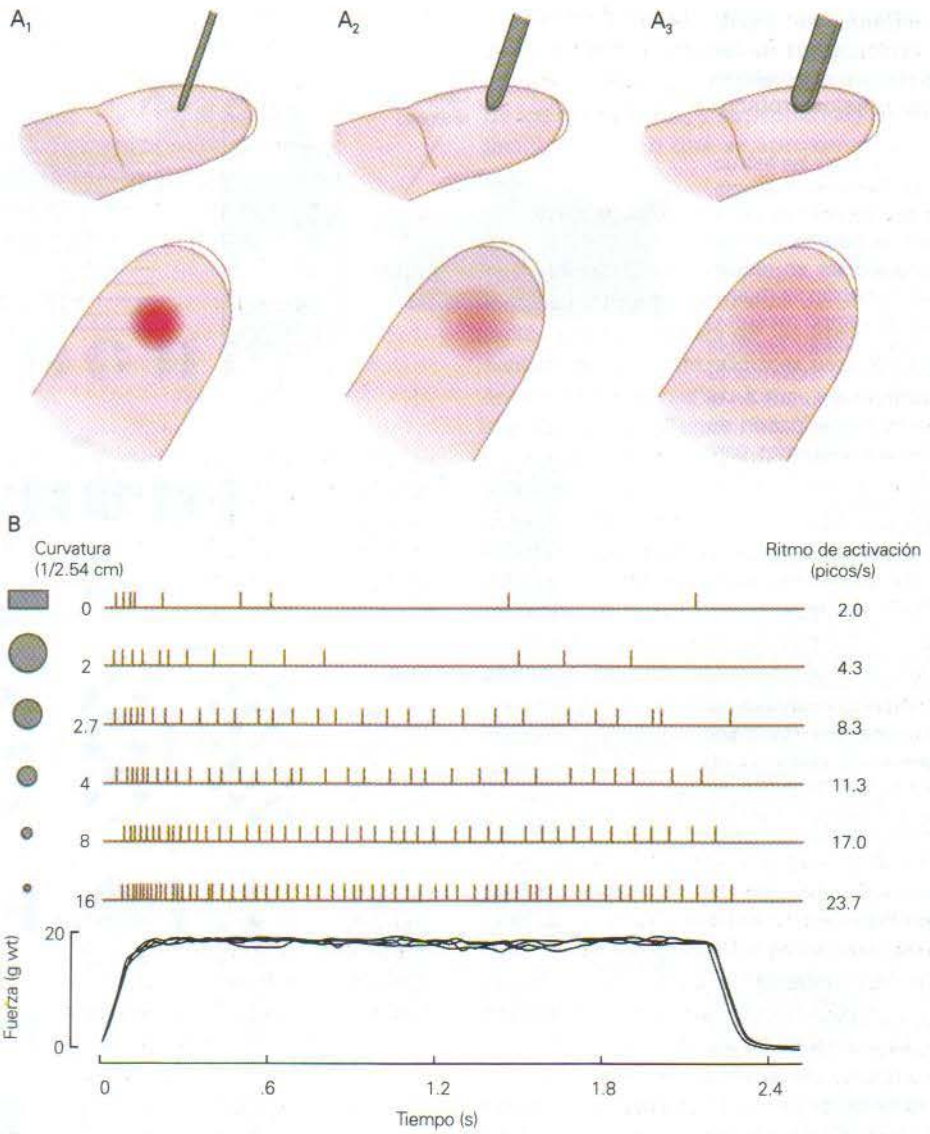


Figura 22-7. El tamaño y la forma de los objetos que tocan la mano son codificados por grupos de receptores en disco de Merkel.

A. La zona de contacto de la piel determina el número total de receptores en disco de Merkel estimulados en el grupo. La **región en rosa** de la yema del dedo muestra la extensión de la excitación cuando se comprimen varillas de exploración de diferentes diámetros contra la piel con una fuerza constante. La intensidad del color es proporcional a los ritmos de activación de los receptores estimulados. **1.** Una varilla aguda y de pequeño diámetro activa un pequeño grupo de receptores de Merkel. Sin embargo, los receptores activos se activan intensamente porque toda la fuerza está concentrada en el pequeño extremo de la varilla. **2.** Una varilla de tamaño intermedio excita más receptores, pero el ritmo máximo de activación en el grupo está reducido. Se tiene la sensación de que la varilla no es tan aguda como la de diámetro pequeño. **3.** Una varilla de gran diámetro y suavemente redondeada estimula un grupo grande de receptores extendidos a través de toda la anchura del dedo. Estos receptores se activan con ritmos bajos porque la fuerza se extiende sobre una zona de piel más amplia. (Adaptado de Goodwin y cols., 1995.)

B. El ritmo de activación de los receptores en disco de Merkel individuales indica el diámetro de la varilla. Estos registros de potenciales de acción enviados por un receptor en disco de Merkel ilustran las respuestas provocadas cuando se oprimen varillas de tamaño decreciente sobre el centro del campo receptivo. Todas las varillas provocan una fuerte respuesta inicial cuando se establece el contacto con la piel. El ritmo de activación de la neurona durante la presión constante es proporcional a la curvatura de cada varilla. Las respuestas más débiles son las provocadas por superficies planas y varillas suavemente redondeadas (diámetro grande). El ritmo de activación aumenta según disminuye el diámetro de la varilla. (Adaptado de Srinivasan y LaMotte, 1991.)

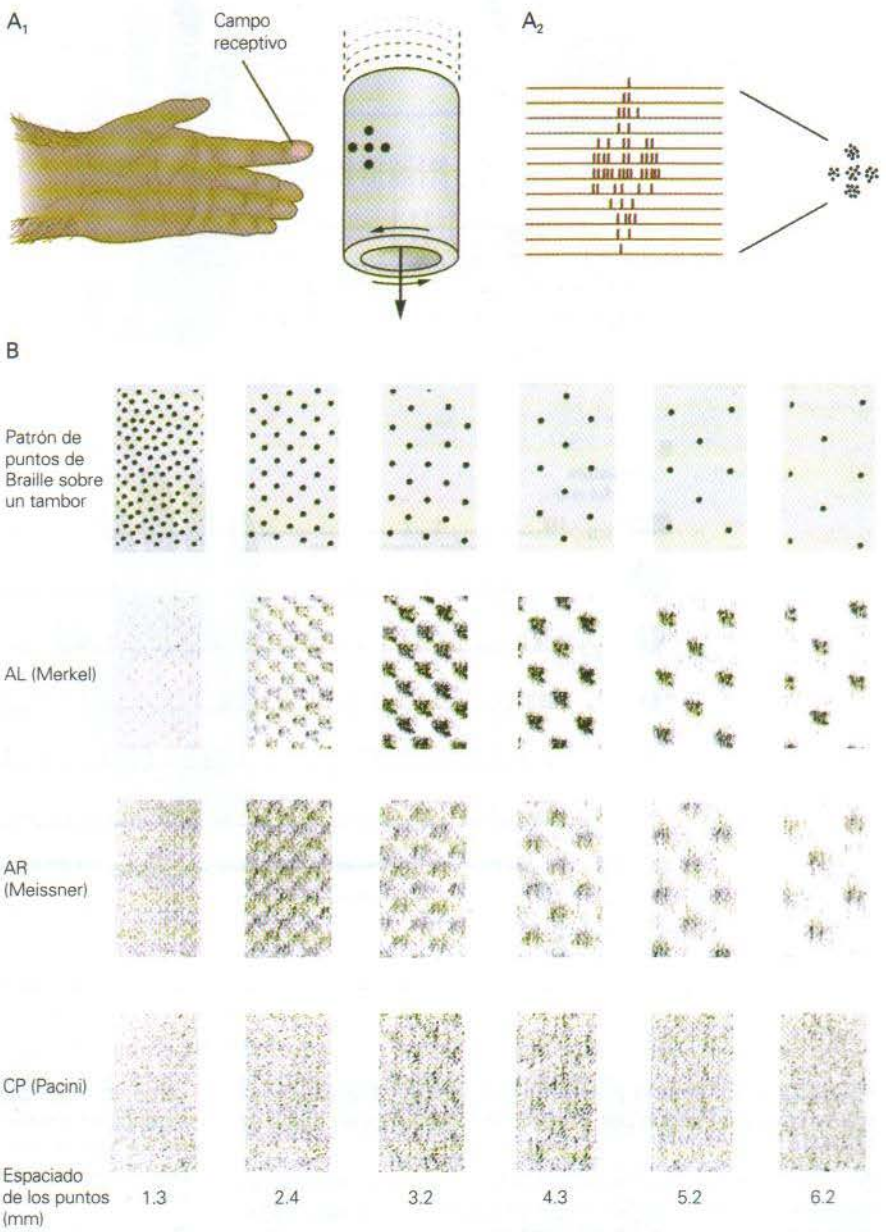


Figura 22-8. Los patrones de activación de los mecanorreceptores de las capas superficiales de la piel codifican la estructura de los objetos frotados contra la piel.

A. 1. Las respuestas nerviosas a las estructuras se miden con la mano inmovilizada. El campo receptivo de un solo receptor del dedo de un mono es estimulado con una serie de puntos grabados en relieve en un tambor rotatorio. El patrón se mueve horizontalmente sobre el campo receptivo al girar el tambor. El examinador controla de esta forma la velocidad del movimiento y la localización del patrón de puntos en el campo receptivo. Se mueve el patrón de forma lateral en sucesivas rotaciones para permitir que los puntos crucen a través de las partes interna, central y externa del campo receptivo. La respuesta compuesta de una sola fibra nerviosa a las sucesivas presentaciones de los puntos sobreelevados simula la distribución de las fibras nerviosas activas e inactivas en el grupo. **2.** Los potenciales de acción secuenciales generados por receptores individuales durante cada revolución del tambor son representados en gráficas de fenómenos espaciales en las que cada potencial de acción es un pequeño punto y cada fila horizontal de puntos representa un barrido con el patrón desplazado lateralmente sobre el dedo. **B.** Gráficas de fenómenos espaciales de tres tipos de mecanorreceptores para patrones de puntos con espaciados diferentes. Los receptores de disco de Merkel de adaptación lenta y los corpúsculos de Meissner de adaptación rápida distinguen entre puntos y espacios vacíos cuando el espaciado de los puntos excede del diámetro del campo receptivo. Un receptor genera salvas de potenciales de acción para cada punto, espaciados por intervalos silenciosos. Según se van acercando los puntos, la resolución de cada uno en particular se torna más borrosa. Los corpúsculos de Pacini no distinguen los patrones de estructura porque sus campos receptivos son mayores que el espaciado entre los puntos (Reproducido de Connor y cols., 1990.)

inactivos. La distribución de estas fibras representa el espaciado y la disposición de los puntos en el patrón estructural. Por ello, una representación del patrón estructural es transmitida por un grupo de axones receptivos activados en el nervio periférico que inerva el dedo. En el Capítulo 23 veremos cómo el sistema nervioso central utiliza las conexiones convergentes para comparar la actividad entre los miembros del grupo a fin de poder abstraer la disposición de los puntos que forman la superficie estructural.

La resolución espacial del detalle dentro de un patrón depende del área total de piel inervada por cada nervio sensitivo (véase la Fig. 21-6). Los receptores en disco de Merkel proporcionan la resolución más precisa del patrón espacial, ya que cada axón receptivo no controla más que un solo punto. Los corpúsculos de Meissner también resuelven los puntos individuales, pero la imagen del patrón que proporcionan no es tan precisa, debido a que sus campos receptivos son ligeramente mayores. Los corpúsculos de Pacini no envían señales de los cambios del contorno superficial, ya que sus grandes campos receptivos abarcan varios puntos de la superficie estructurada. En vez de ello, se activan de forma conti-

nua, midiendo la velocidad a la cual la mano se mueve por la superficie. La actividad de los corpúsculos de Pacini proporciona una información temporal que permite al cerebro convertir el número de salvas por segundo enviadas por los corpúsculos de Meissner y los receptores en disco de Merkel en información espacial acerca del número de puntos por centímetro sobre la superficie estructural.

Las experiencias sensitivas puras provocadas por los estímulos que se utilizan en la exploración neurológica, como un golpecito suave, la presión de un alfiler o un estímulo vibratorio sinusoidal, son completamente diferentes de las sensaciones táctiles provocadas por los estímulos naturales complejos con los que solemos entrar en contacto, los cuales rara vez activan un solo tipo de receptor, sino que activan diferentes combinaciones de mecanorreceptores que actúan de forma sinérgica. Por ejemplo, cuando agarramos, levantamos y volvemos a colocar un objeto sobre una superficie, las cuatro clases de receptores envían señales de las fases importantes del movimiento. Los corpúsculos de Meissner son muy activos durante el período inicial de contacto conforme aumenta la fuerza de sujeción; estos receptores también envían una segunda salva de descargas cuando se suelta el objeto. Los receptores de disco de Merkel son también estimulados durante la prensión inicial, pero se siguen activando cuando se levanta el objeto, señalando la fuerza de la sujeción, y dejan de hacerlo cuando se suelta el objeto. Los corpúsculos de Pacini son los más sensibles a las presiones mecánicas transitorias al inicio y al final del movimiento, cuando se levanta el objeto y se vuelve a colocar sobre la superficie. Las fuerzas gravitatorias verticales aplicadas a la piel según se levanta el objeto son enviadas como señales por las terminaciones de Ruffini. La información sensitiva coordinada de estos receptores proporciona importantes señales al sistema motor que controla la mano, y que estudiaremos en el Capítulo 38.

Otras sensaciones somáticas están mediadas por diversos receptores especializados

El calor y el frío están mediados por receptores térmicos

Aunque el tamaño, la forma y la estructura de los objetos son también percibidos por la vista, las cualidades térmicas de éstos son exclusivamente somatosensoriales. Los seres humanos reconocen cuatro tipos distintos de sensación térmica: frío, muy frío, caliente y muy caliente. Estas sensaciones térmicas se producen por diferencias entre la temperatura externa del aire o los objetos en contacto con el cuerpo y la temperatura normal de la piel, que es de 34 °C.

Los receptores térmicos regulan su activación en función de la temperatura. A temperaturas constantes realizan descargas tónicas, generando potenciales de acción a

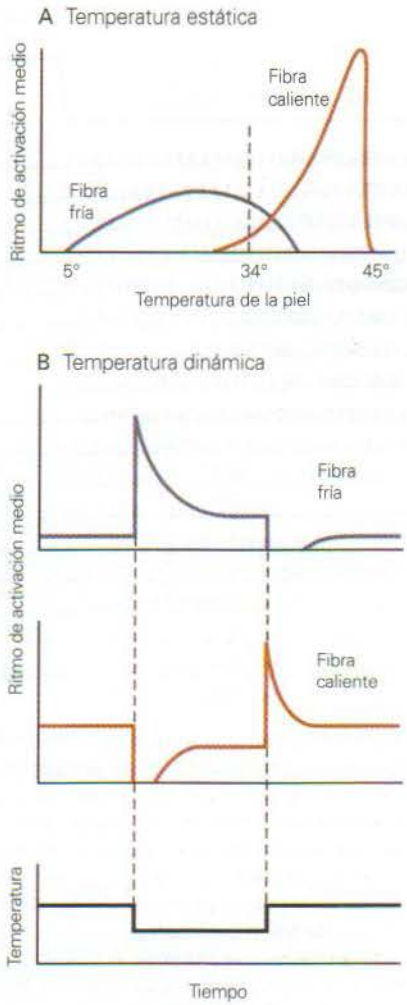


Figura 22-9. La temperatura de la piel es codificada por receptores del calor y del frío.

A. Temperaturas estáticas. Los receptores del frío y los del calor difieren en la franja de temperaturas estables a las que responden y en su sensibilidad máxima a la temperatura. Los receptores del frío responden a temperaturas estables de 5-40 °C. Los receptores del calor son tónicamente activos a temperaturas constantes de 29-45 °C. La mayor velocidad de activación de los receptores del frío se observa a una temperatura de la piel de 25 °C, mientras que los del calor tienen su mayor actividad a los 45 °C. A la temperatura normal de la piel, de 34 °C, los receptores del frío son más activos que los del calor. (Adaptado de Darian-Smith, 1973.)

B. Temperaturas dinámicas. Ambos receptores son más sensibles a los cambios de la temperatura de la piel que a las temperaturas constantes. El enfriamiento de la piel por debajo del nivel de reposo provoca una brusca elevación del ritmo de activación de los receptores del frío e inactiva los receptores del calor. Si se mantiene la temperatura fría, el ritmo de activación de los receptores del frío se adapta a ella. Cuando se vuelve a calentar la piel hasta la temperatura de reposo, los receptores del frío quedan en silencio durante un breve tiempo, mientras que los del calor generan una salva de impulsos. El calentamiento de la piel produce patrones de activación opuestos en los receptores del calor y del frío. (Adaptado de Hensel, 1973.)

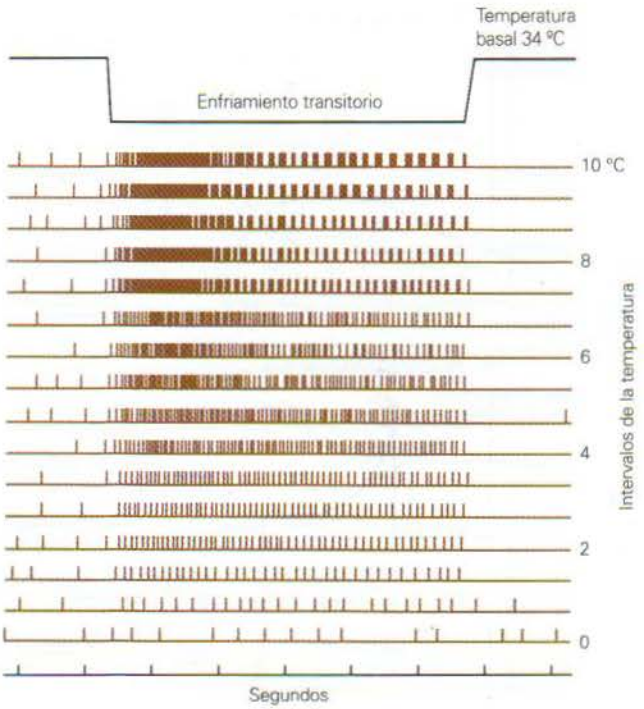


Figura 22-10. La velocidad y la amplitud del enfriamiento de la piel son codificadas por los ritmos de activación de los receptores del frío. Se registraron los potenciales de acción de una fibra del frío mientras se enfriaba la piel rápidamente. Cada trazo sucesivo muestra una pulsación de enfriamiento más pequeña. La fibra del frío experimenta una brusca elevación del ritmo de activación cuando se enfría la piel en 10 °C, desde los 34° a los 24 °C. El enfriamiento en intervalos más pequeños (p. ej., de 34° a 30°) evoca una menor elevación del ritmo de activación en la fibra del frío. La frecuencia de la activación de las fibras del frío es directamente proporcional al tamaño del paso de enfriamiento. El calentamiento de la piel al terminar el estímulo detiene la actividad de la fibra del frío. (Reproducido de Darian-Smith y cols., 1973.)

un ritmo constante, regido por la temperatura real percibida. Al contrario de los mecanorreceptores, que se mantienen en silencio en ausencia de estímulos táctiles, los receptores del frío y del calor generan potenciales de acción de forma continua a ritmos bajos (2-5 picos por segundo) cuando la temperatura de la piel se mantiene en su valor normal de 34 °C (Fig. 22-9A). El ritmo de activación en estado de equilibrio no aumenta ni disminuye de forma monotónica si se calienta o enfría lentamente la piel. En vez de ello, cada clase de receptor térmico muestra una activación máxima a una temperatura de la piel preferente. Los receptores del frío tienen una actividad más enérgica con temperaturas de la piel de 25 °C, mientras que los del calor son más activos a 45 °C. Las temperaturas por encima o por debajo de esos valores provocan de forma progresiva respuestas más débiles. Por ello, los receptores individuales del frío y del calor no determinan con precisión la temperatura de la piel, ya que es posible provocar el mismo ritmo de activación con estímulos superiores o inferiores al valor preferente. Más bien, la codificación de la temperatura de la piel implica la comparación entre la actividad relativa de los diferentes grupos de receptores térmicos y los nociceptores.

La codificación de la temperatura de un objeto es análoga a la representación del color en el sistema visual. En cada una de estas modalidades hay grupos de receptores sensibles a limitados márgenes de la anchura de banda energética. Cada grupo tiene una sensibilidad máxima para una posición específica de la banda energética. La temperatura o el color percibidos vienen determinados por la actividad relativa de cada uno de los grupos de receptores que responden a ellos.

Los receptores térmicos son muy sensibles a las diferencias entre la temperatura de la piel y la de los objetos que se tocan. Los cambios rápidos de la temperatura de la piel provocan respuestas dinámicas, con un aumento de las señales de temperatura enviadas por los receptores del calor y una disminución de las enviadas por los receptores del frío (Fig. 22-9B). Si se mantiene el contacto con el objeto durante varios segundos, el ritmo de activación del receptor desciende a su valor más bajo (Fig. 22-10). La adaptación de la descarga de puntas corresponde al fenómeno de la adaptación sensorial.

Los receptores del calor responden de forma proporcional a aumentos de la temperatura de la piel por encima del valor de reposo de 34 °C. Sin embargo, si el estímulo térmico supera los 45 °C, las fibras del calor generan una intensa salva de impulsos y a continuación detienen su actividad incluso si se mantiene el estímulo caluroso. Los receptores del calor no responden a temperaturas muy elevadas, ya que los estímulos que superan los 50 °C no los excitan. A esas temperaturas tan altas, los seres humanos perciben un dolor candente más que sensaciones térmicas.

El dolor está mediado por los nociceptores

Los receptores que responden de forma selectiva a los estímulos que pueden lesionar los tejidos reciben el nombre de *nociceptores* (del latín *nocere*, dañar). Estos receptores responden de forma directa a algunos estímulos nocivos e indirectamente a otros por medio de una o más sustancias químicas liberadas por las células del tejido traumatizado. Son varias las sustancias consideradas como intermediarios químicos del dolor en los seres humanos: histamina, K^+ liberado de las células lesionadas, bradicinina, sustancia P y otros péptidos relacionados con ella, acidez (es decir, la disminución del pH local alrededor de las terminaciones nerviosas), ATP, serotonina y acetilcolina. Los seres humanos experimentan un dolor candente cuando esas sustancias estimulan sus nociceptores. Por ello, es probable que la mayoría de éstos sean realmente quimiorreceptores sensibles a la concentración de sustancias químicas irritantes liberadas en el tejido adyacente por estímulos térmicos o mecánicos nocivos, o a sustancias químicas exógenas que puedan pe-

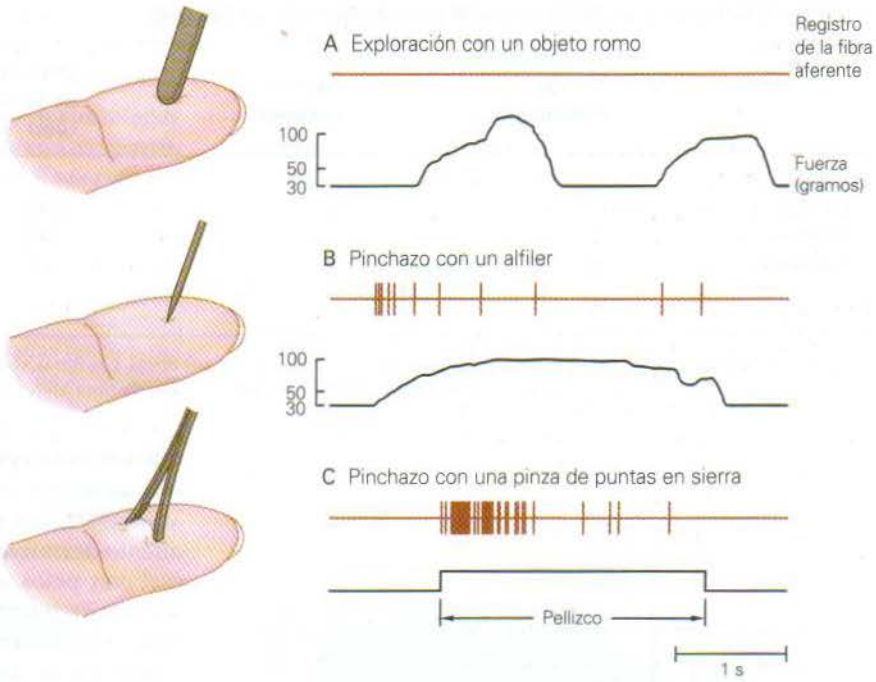


Figura 22-11. Los nociceptores mecánicos se activan por estímulos intensos y median en las sensaciones agudas de pinchazo. La presión del campo receptivo de la célula con una varilla de punta roma no provoca ninguna respuesta, incluso si se deprime la piel en 2 mm **(A)**, pero el extremo de una aguja que pincha la piel produce una respuesta evidente **(B)**. Los trazados inferiores de las partes A y B corresponden a la descarga de un transductor de fuerza acoplado al estimulador. Si se pincha la piel con una pinza de brazos separados **(C)**, que es un acto más traumático que un pinchazo con un alfiler, se genera una respuesta más intensa. (Adaptado de Perl, 1968.)

netrar en la piel y unirse a las terminaciones sensitivas. Algunos nociceptores responden a sustancias químicas como la histamina y provocan sensaciones de picazón. Estas fibras se vuelven tónicamente activas en el tejido inflamado debido a la liberación de histamina, péptidos, o algunas sustancias químicas exógenas, como los alergenos.

Pueden distinguirse tres clases de nociceptores según el tipo de estímulo que los activan: los nociceptores mecánicos y térmicos son activados por formas particulares de estímulos nocivos, mientras que los polimodales, que forman la clase más amplia, son más sensibles a los efectos destructivos del estímulo que a las propiedades físicas de éste.

Los *nociceptores mecánicos* precisan estímulos táctiles intensos, a menudo dolorosos, como un pinchazo, para responder. También son excitados por objetos agudos que penetran, aplastan o pinchan la piel (Fig. 22-11), y de esta forma median en las sensaciones de puntazo o pinchazo. Su ritmo de activación aumenta con la capacidad de destrucción de los estímulos mecánicos, desde apenas lesiva a claramente destructiva. Las fibras aferentes de los nociceptores mecánicos tienen terminaciones nerviosas desnudas y, como están mielinizadas, son los aferentes nociceptivos de conducción más rápida.

Los *nociceptores térmicos* son excitados por temperaturas extremas, así como por fuertes estímulos mecánicos. Un grupo de nociceptores térmicos es excitado por temperaturas altas nocivas (por encima de 45 °C). Un segundo grupo responde al frío nocivo (enfriamiento de la piel por debajo de 5 °C).

Los *nociceptores polimodales* responden a diferentes estímulos mecánicos, térmicos y químicos destructivos. Son activados por estímulos mecánicos nocivos, como un pinchazo o una perforación, por el calor y el frío nocivos, y por sustancias químicas irritantes aplicadas a la piel. Estos receptores son insensibles a estímulos mecánicos suaves, como el roce de la piel o una ligera presión de la misma. La estimulación de estos receptores en los seres humanos provoca sensaciones de dolor lento y candente. Los nociceptores polimodales representan la principal inervación sensitiva de la pulpa dentaria.

La propiocepción está mediada por mecanorreceptores del músculo esquelético y la cápsula articular

La propiocepción (del latín *proprius*, lo que pertenece a sí mismo, lo propio) coresponde a la sensibilidad postural y del movimiento de las propias extremidades y del resto del cuerpo sin emplear el sentido de la vista. Hay dos submodalidades de propiocepción: la sensibilidad postural estacionaria de las extremidades (sensibilidad postural de las extremidades) y la sensibilidad del movimiento de las extremidades (cinestesia). Estas sensibilidades son importantes para controlar los movimientos de las extremidades, manipular objetos que difieren en cuanto a su forma y su masa, y mantener una postura erecta.

Hay tres tipos de mecanorreceptores en músculos y articulaciones que envían señales de la posición estacionaria de la extremidad y de la velocidad y dirección del movimiento de ésta: 1) receptores especializados para la extensión, situados en el músculo y llamados *receptores del huso muscular*; 2) órganos del tendón de Golgi, receptores del tendón que captan la fuerza o el esfuerzo contráctil ejercido por un grupo de fibras musculares, y 3) receptores localizados en la cápsula articular que captan la flexión o la extensión de la articulación. La forma y la fisiología de

Cuadro 22-2. Grupos de fibras aferentes de los nervios periféricos

	Nervio muscular*	Nervio cutáneo*	Diámetro de la fibra (μm)	Velocidad de conducción (m/s)
Mielínicas				
Grandes	I	Aα	12-20	72-120
Medias	II	Aβ	6-12	36-72
Pequeñas	III	Aδ	1-6	4-36
Amielínicas	IV	C	0.2-1.5	0.4-2.0

* Los nervios sensitivos del músculo se clasifican según el diámetro de sus fibras. Las fibras aferentes sensitivas de los nervios cutáneos se clasifican por su velocidad de conducción. Los tipos de receptores inervados por cada tipo de fibra aferente pueden verse en el Cuadro 22-1.

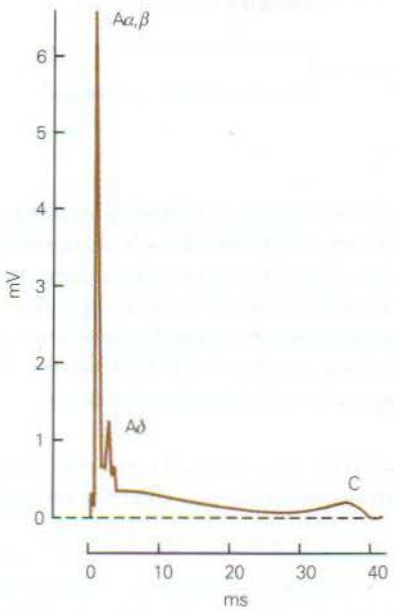


Figura 22-12. La velocidad de conducción de los nervios periféricos se mide clínicamente a partir de los potenciales de acción compuestos. Mediante la estimulación eléctrica de un nervio periférico con intensidades variables se activan diferentes grupos de fibras nerviosas. Los potenciales de acción de todos los nervios activados por un nivel particular de corriente se suman para crear el potencial de acción compuesto. El ejemplo de esta figura tiene dos cambios de dirección principales, correspondientes a los potenciales de acción conducidos por las fibras mielínicas grandes y pequeñas (fibras Aα,β y Aδ). La velocidad de conducción de cada grupo de fibras se calcula dividiendo la latencia de los picos (el tiempo entre el impulso eléctrico y la aparición de la respuesta nerviosa) por la distancia a lo largo del nervio entre los electrodos de estimulación y de registro. Aunque hay un número aproximadamente igual de fibras mielínicas de grande y de pequeño diámetro en este nervio, el pico de Aδ del potencial de acción compuesto es menor, porque la amplitud del pico de cada fibra nerviosa es proporcional al diámetro de la misma. Los potenciales de acción en los nervios no mielínicos (fibras C) se conducen lentamente y producen un pequeño pico tardío. (Reproducido de Gasser, 1941.)

estos propioceptores se estudiarán en detalle junto con su función en las vías del reflejo medular (Capítulo 36).

Además, los receptores de la piel sensibles al estiramiento (terminaciones de Ruffini, células de Merkel de la piel con pelos y receptores de campo) también envían señales de información postural. La propiocepción cutánea es particularmente importante para controlar los movimientos de los labios al hablar y la expresión facial.

Las vísceras tienen receptores mecanosensitivos y quimiosensitivos

Aunque los seres humanos no experimentan normalmente sensaciones conscientes de sus vísceras, la inervación sensorial desempeña un papel importante en el control nervioso de la función visceral. (Las molestias digestivas están mediadas por receptores situados en el revestimieno peritoneal del intestino). Las vísceras están inervadas por las neuronas ganglionares de la raíz dorsal con terminaciones nerviosas libres. La forma de las fibras viscerales mecanosensitivas aferentes es similar a la de los nociceptores mecánicos de la piel. Son activadas por la distensión y el estiramiento de los músculos viscerales, que pueden provocar sensaciones de dolor. Las terminaciones nerviosas quimiosensitivas de las vísceras tienen gran importancia en el control de la función visceral y proporcionan la rama aferente para muchos reflejos autónomos. Estas funciones sensitivas se describen con mayor detalle en nuestro estudio del sistema nervioso autónomo (Capítulo 49).

Las fibras aferentes de los diferentes receptores conducen potenciales de acción a distintas velocidades

Las diferentes modalidades de la sensación somática (el tacto, la propiocepción, el dolor y la sensibilidad térmica) están mediadas por los terminales de las células del ganglio de la raíz dorsal que difieren respecto a la forma de aquéllos y la selectividad de los estímulos. También difieren en cuanto al tamaño y la velocidad de conducción de sus axones. Los mecanorreceptores y los propioceptores

Recuadro 22-2. Cartografía de la inervación de las raíces dorsales

El área de piel inervada por una sola raíz dorsal, conocida como dermatoma, puede identificarse en los animales de experimentación aplicando diferentes estímulos a la piel y observando la respuesta de las fibras de esa raíz. Los dermatomas siguen un patrón muy regular en el cuerpo (Fig. 22-13).

Los mapas de dermatomas representan un buen medio diagnóstico para localizar el lugar de una lesión en la médula espinal y las raíces dorsales. Por ejemplo, sobre la base del mapa de dermatomas del antebrazo humano, nos es posible predecir que las alteraciones sensitivas limitadas a la parte distal del mismo y a los dedos cuarto y quinto son el resultado de una lesión en las raíces dorsales C8 y T1.

En realidad, los límites de los dermatomas son menos precisos de lo mostrado aquí, porque los axones que forman una raíz dorsal proceden de varios nervios periféricos diferentes. Asimismo, los nervios periféricos individuales aportan axones a varias raíces dorsales adyacentes, por lo cual se superponen en el área inervada por cada segmento. Los dermatomas del dolor determinados pinchando con un alfiler se superponen menos que los dermatomas táctiles determinados con estímulos mecánicos poco intensos.

La combinación de axones de varios nervios periféricos tiene importantes consecuencias clínicas. La lesión de una raíz dorsal a menudo ocasiona un pequeño déficit sensitivo en toda la amplia zona inervada por esa raíz. Y en cambio, si se corta la porción distal de un nervio cutáneo periférico se produce una pérdida completa de los receptores sensitivos en el área inervada precisamente por ese nervio.

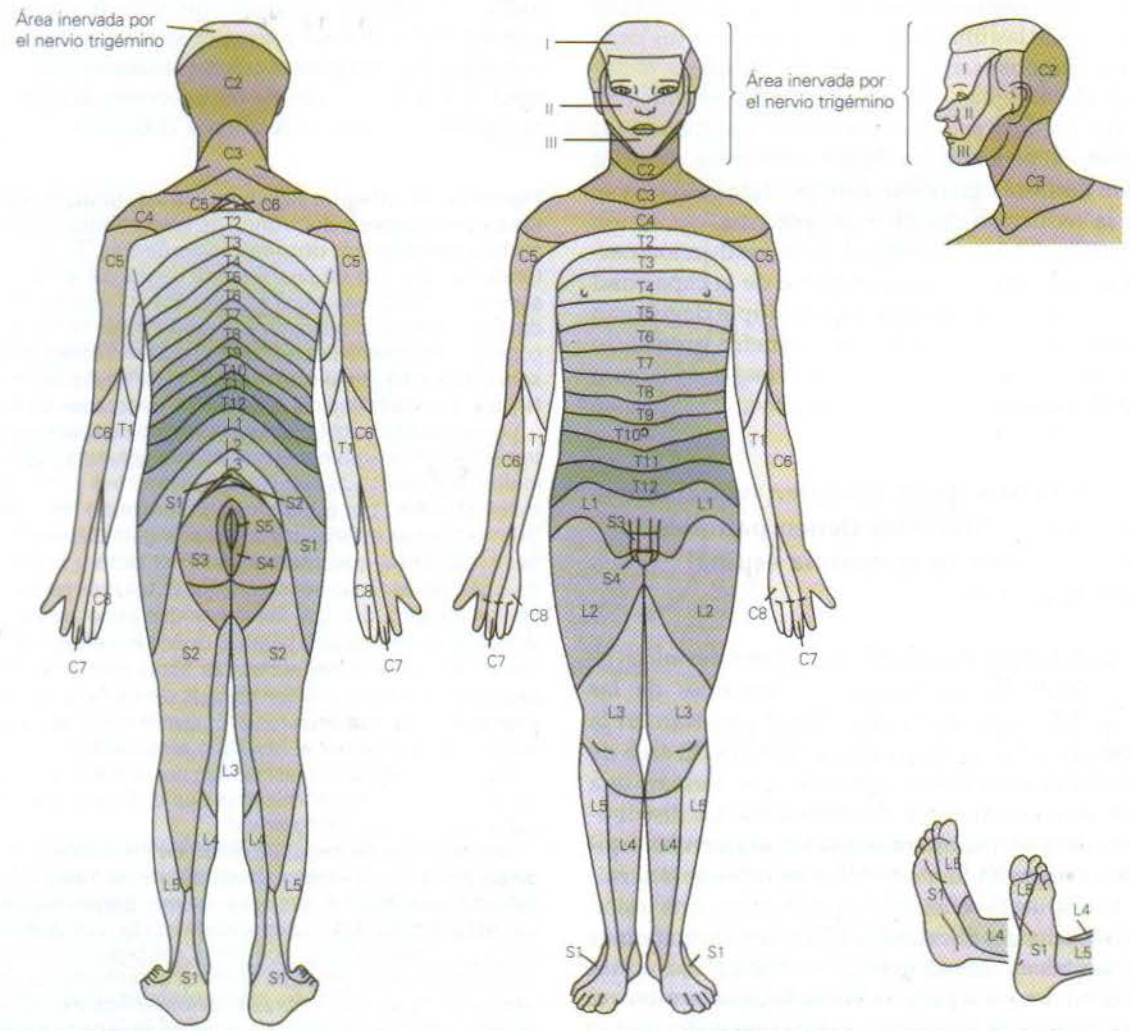


Figura 22-13. Distribución de los dermatomas. Los 31 pares de raíces dorsales se numeran por el orificio vertebral correspondiente a través del cual penetra la raíz en la médula espinal. Hay 7 raíces cervicales (C), 12 dorsales (T), 5 lumbares (L) y 5 sacras (S), que están numeradas de arriba abajo para cada división de la columna vertebral. Obsérvese que no hay ninguna raíz dorsal en C1, sólo una raíz ventral (o motora), y que no se muestra el dermatoma S5, localizado en la región perianal. La piel de la cara está inervada por las tres ramas del nervio trigémino: la oftálmica (I), la maxilar superior(II) y la maxilar inferior o mandibular (III).

están inervados por axones mielínicos de gran diámetro, mientras que los receptores térmicos y los nociceptores tienen axones pequeños, mielínicos o no. Estas diferencias en el tamaño de la fibra son fisiológicamente importantes, ya que afectan a la velocidad a la que son conducidos los potenciales de acción al cerebro (Cuadro 22-2).

Las fibras grandes conducen los potenciales de acción con más rapidez porque la resistencia interna al flujo de corriente a lo largo del axón es escasa y los nódulos de Ranvier están más separados en longitud (véase el Capítulo 8). La velocidad de conducción de las grandes fibras mielínicas es aproximadamente seis veces el diámetro de su axón, mientras que en las fibras poco mielínicas es de cinco veces. El factor para convertir el diámetro del axón en velocidad de conducción es mucho menor en las fibras no mielínicas (1.5-2.5).

El médico aprovecha el conocimiento de la velocidad de conducción de las fibras aferentes de los nervios periféricos para diagnosticar enfermedades debidas a la degeneración de aquéllas. En algunas enfermedades se produce una pérdida selectiva de axones; en la diabetes, por ejemplo, degeneran las fibras sensitivas grandes (neuropatía de fibras grandes). Esta pérdida selectiva se refleja en la reducción del pico del potencial de acción compuesto (Fig. 22-12), la lentitud de la conducción nerviosa y la disminución correspondiente de la capacidad sensitiva. Asimismo, en la esclerosis múltiple degeneran la vaina mielínica de las fibras de diámetro grande, lo que se traduce en una conducción nerviosa más lenta o en la falta de transmisión de los impulsos.

Las fibras aferentes que transmiten modalidades somatosensitivas diferentes tienen patrones terminales distintos en la médula espinal y el bulbo raquídeo

La disposición topográfica de los receptores dérmicos se mantiene cuando las prolongaciones centrales de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal penetran en la médula espinal a través de las raíces dorsales. El área de piel inervada por las fibras nerviosas que forman una raíz dorsal recibe el nombre de *dermatoma*. La distribución de los dermatomas para todos los segmentos espinales se ha cartografiado mediante el estudio de la sensibilidad y la respuesta refleja que persisten tras una lesión de las raíces dorsales (Recuadro 22-2). Los dermatomas están dispuestos en una secuencia de arriba abajo, con el ano y los genitales en la parte más caudal, y el hombro, el cuello y la nuca en la más alta. Las tres ramas del nervio trigémino también conservan la disposición topográfica de los receptores de la cara a través de sus proyecciones a los núcleos del trigémino del tronco encefálico.

Tras su entrada en la médula espinal, los axones centrales de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal se ramifican ampliamente y se dirigen a núcleos de la sustancia gris de la médula y el tronco encefálico. La sustancia gris de la médula se divide en tres regiones funcionalmente distintas: el asta posterior, la zona intermedia y el asta anterior. Basándose en su citoestructura, la sustancia gris de la médula se divide también en 10 capas (láminas). Cada capa contiene núcleos funcionalmente distintos con patrones de proyección diferentes. Las láminas I-VI corresponden al asta posterior, la lámina VII equivale, grosso modo, a la zona intermedia, y las láminas VIII y IX comprenden el asta anterior. La lámina X consiste en la sustancia gris que rodea el conducto central.

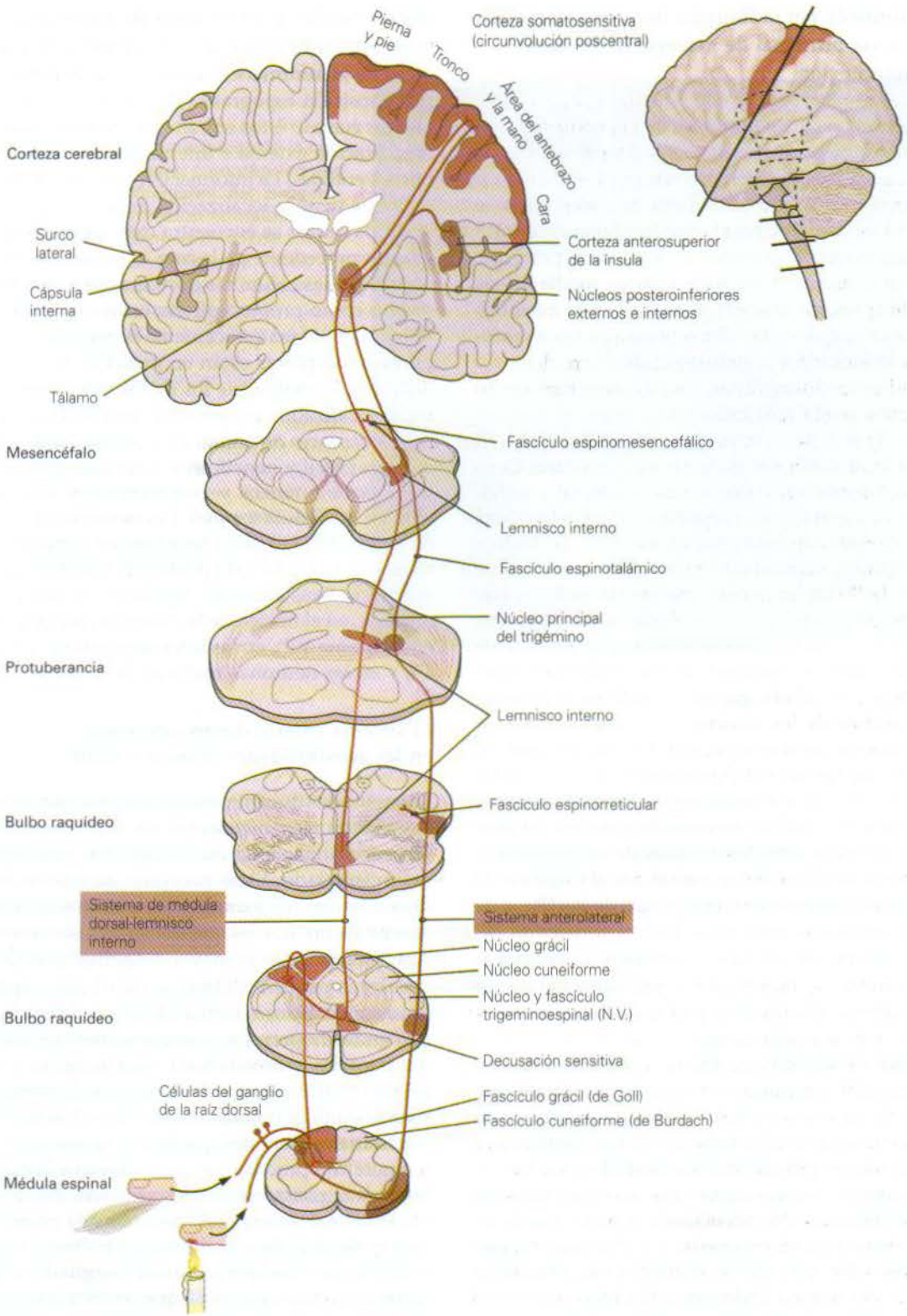
La especialización sensitiva de las neuronas ganglionares de la raíz dorsal se mantiene en el sistema nervioso central a través de diferentes vías ascendentes para las distintas modalidades somáticas. Las modalidades del tacto y la propiocepción son transmitidas directamente al bulbo a través de columnas dorsales homolaterales. La sensibilidad dolorosa y térmica se transmiten a través de la médula espinal para el cuadrante anterolateral contralateral, donde los axones de las neuronas del asta posterior ascienden al tronco encefálico y el tálamo.

Figura 22-14. (Página siguiente) **La información sensitiva de las extremidades y del tronco es transmitida al tálamo y a la corteza cerebral por dos vías ascendentes.** Se muestra la anatomía de esas vías en una serie de cortes del encéfalo. El corte superior corresponde a una sección oblicua esquemática a través de la circunvolución poscentral, que es el lugar donde se localiza la corteza somatosensitiva primaria. Los cuatro cortes inferiores son secciones transversales esquemáticas a través del tronco encefálico y la médula espinal a los niveles marcados en el neuroeje.

La sensibilidad táctil y la propiocepción de las extremidades se transmiten al tálamo por el sistema de columna dorsal-lemnisco interno **(en rosa).** Las sensibilidades dolorosa y térmica se transmiten al tálamo por el sistema anteroexterno **(en marrón).**

En la médula espinal, los axones de gran diámetro del ganglio de la raíz dorsal que intervienen en el tacto y la propiocepción divergen de las fibras sensitivas aferentes más pequeñas del dolor y la temperatura. Las fibras grandes ascienden en columnas dorsales del mismo lado hasta el tronco encefálico, donde terminan en el núcleo cuneiforme. Las fibras pequeñas terminan en neuronas de segundo orden del asta dorsal de la médula espinal, y los axones de estas neuronas cruzan la línea media de la médula espinal para formar el fascículo anterolateral. Por lo tanto, el tacto y la propiocepción ascienden por la médula dorsal siguiendo una vía *homolateral*, mientras que el dolor y la temperatura lo hacen por una vía *contralateral*.

Las neuronas de segundo orden de los núcleos de la médula dorsal envían sus axones a través de la línea media al bulbo raquídeo, donde forman el lemnisco interno. Según ascienden estos axones a través del tronco encefálico se van desviando hacia fuera y se van juntando con fibras del fascículo espinotalámico en el mesencéfalo antes de terminar en el núcleo postero-lateral ventral del tálamo. Las fibras espinotalámicas terminan en otros núcleos talámicos que no aparecen en este corte encefálico. Las neuronas talámicas que median en el tacto y la propiocepción envían sus axones a la corteza somatosensitiva primaria situada en la circunvolución poscentral. Las neuronas telámicas sensibles a estímulos dolorosos o térmicos se proyectan a la corteza somatosensorial primaria, a la corteza anterosuperior de la ínsula y a la circunvolución anterior del cuerpo calloso, situada por delante de este corte. (Adaptado de Carpenter y Sutin, 1983).


Pierna y pie
Tronco
Área del antebrazo y la mano
Cara
Corteza somatosensitiva (circunvolución poscentral)
Corteza cerebral
Surco lateral
Cápsula interna
Tálamo
Corteza anterosuperior de la ínsula
Núcleos posteroinferiores externos e internos
Mesencéfalo
Fascículo espinomesencefálico
Lemnisco interno
Fascículo espinotalámico
Protuberancia
Núcleo principal del trigémino
Lemnisco interno
Bulbo raquídeo
Fascículo espinorreticular
Sistema de médula dorsal-lemnisco interno
Sistema anterolateral
Núcleo grácil
Núcleo cuneiforme
Bulbo raquídeo
Núcleo y fascículo trigeminoespinal (N.V.)
Decusación sensitiva
Células del ganglio de la raíz dorsal
Fascículo grácil (de Goll)
Fascículo cuneiforme (de Burdach)
Médula espinal

El sistema formado por la columna dorsal y el lemnisco interno es la vía principal de percepción del tacto y de la propiocepción

La principal rama central del axón de las neuronas que intervienen en la sensibilidad táctil y la propiocepción de las extremidades y del tronco asciende por la médula espinal en las columnas dorsales homolaterales hasta el bulbo raquídeo. Ramas secundarias terminan en el asta posterior. Los axones que entran en la médula por la región sacra se encuentran cerca de la línea media de las columnas dorsales; los axones que entran en la médula a niveles sucesivamente más altos se suman a las anteriores en posiciones cada vez más laterales.

En los niveles medulares altos, las columnas dorsales se dividen en dos haces (fascículos) de axones: el *fascículo grácil* (de Gall) y el *fascículo cuneiforme* (de Burdach). El primero está localizado en la parte interna y contiene fibras que ascienden desde los segmentos sacro, dorsal y torácico inferior del mismo lado. El fascículo cuneiforme está localizado por fuera de aquél y contiene fibras procedentes de los segmentos dorsal alto y cervical. Los axones de ambos haces terminan en la parte inferior del bulbo raquídeo, en el núcleo grácil y en el cuneiforme, respectivamente (Fig. 22-14A). La información mecanosensitiva procedente de la cara y el cuero cabelludo es transmitida al núcleo trigeminal principal (Fig. 22-14), que está situado en la protuberancia por delante de los núcleos de la columna dorsal.

La organización somatotópica de los axones que toman el relevo de las señales procedentes de los receptores de la piel y las articulaciones se mantiene a lo largo de toda la vía somatosensitiva ascendente a través del tálamo y hasta las áreas somatosensitivas de la circunvolución poscentral de la corteza cerebral. En el Capítulo 23 veremos cómo la disposición topográfica de las fibras de los nervios sensitivos crea unos mapas sensitivos del cuerpo en cada núcleo de relevo sensitivo. Estos mapas forman la base de la información integradora de los receptores de zonas vecinas de la piel, o de los pares musculares agonistas o antagonistas.

La información sensitiva de los núcleos principales cuneiforme, grácil y trigémino se transmite directamente al tálamo. Los axones de las neuronas de los núcleos cuneiforme y grácil pasan al otro lado del tronco encefálico y ascienden al núcleo posteroexterno ventral en un haz de fibras denominado *lemnisco interno* (Fig. 22-14). Al cruzarse las fibras del lemnisco interno, el mapa corporal queda invertido: los segmentos sacros quedan localizados en la parte más externa y los cervicales en la interna. Una vía paralela adyacente del núcleo trigémino principal, el *lemnisco del trigémino*, transmite información táctil y propioceptiva de la cara y termina en el núcleo posterointerno ventral. El lemnisco del trigémino se une más tarde a axones procedentes del brazo y de la nuca en el lemnisco interno.

Debido al cruce de las fibras en el bulbo raquídeo y la protuberancia, el lado derecho del cerebro recibe información sensitiva procedente de las extremidades y el tronco del lado izquierdo del cuerpo, y viceversa. Según asciende la información sensitiva por el tronco encefálico, la disposición topográfica de los axones cambia, de forma que cuando éstos entran en el tálamo poseen la misma organización externa e interna que en los núcleos posteriores ventrales. La información procedente de las piernas es la que tiene la localización más externa, mientras que la de los brazos se encuentra más hacia dentro. La información procedente de la cara es la más interna de todas.

Aunque las columnas dorsales contienen tanto axones táctiles como propioceptivos, estas dos submodalidades se mantienen anatómicamente separadas. Los axones de los propioceptores están en posición más ventral en las columnas dorsales que los de los receptores táctiles, que están localizados en posición más dorsal. Además, los propioceptores terminan en posición más rostral en los núcleos grácil y cuneiforme. Una segregación similar de los axones cutáneos y propioceptivos se produce también en la médula espinal. Las neuronas que intervienen en la sensibilidad táctil terminan en el núcleo propio (láminas III y IV) del asta posterior, mientras que las fibras propioceptivas aferentes terminan en una posición más anterior, en el núcleo de la columna de Clarke (localizada en la lámina VII), en las interneuronas de las láminas V y VI, y en las neuronas motoras de la lámina IX.

El sistema anteroexterno interviene en las sensibilidades térmica y táctil

Las neuronas que intervienen en las sensaciones de dolor o temperatura procedentes de las extremidades y del tronco terminan en la médula espinal, en el asta posterior del mismo lado. Estas neuronas ganglionares de la raíz dorsal tienen los axones y los cuerpos celulares mucho más pequeños que las que transmiten sensaciones de tacto o propiocepción, y la mayoría de ellas no están mielinizadas. Estas pequeñas fibras se ramifican ampliamente en la sustancia blanca, formando el *haz de Lissauer*, y terminan en las regiones más superficiales del asta posterior. Así pues, las neuronas de la zona marginal y la sustancia gelatinosa (láminas I y II) responden de forma casi exclusiva a estímulos dolorosos o térmicos. Las fibras sensitivas trigeminales aferentes que llevan sensaciones de dolor y temperatura procedentes de la cabeza y la cara forman el *fascículo trigeminoespinal* descendente, que termina en el núcleo trigeminoespinal (del cual una parte recibe también el nombre de asta dorsal del bulbo). El núcleo trigeminoespinal contiene una zona marginal y otra conocida como sustancia gelatinosa que reciben información nociceptiva, y una división magnocelular que es inervada por mecanorreceptores y corresponde al núcleo propio.

Al igual que la información sobre el tacto y la propiocepción transportada por el sistema de la columna dorsal y el lemnisco interno, la información del dolor y la temperatura también asciende al tálamo siguiendo una vía

anatómica localizada en el cuadrante anteroexterno de la médula espinal contralateral (Fig. 22-14). La vía anteroexterna se origina a partir de neuronas de la zona marginal (lámina I), el núcleo propio (lámina IV), las capas profundas del asta posterior (láminas V y VI) y la zona intermedia (lámina VII). Estas neuronas medulares envían sus axones a través de la línea media de la médula espinal y ascienden por la columna anteroexterna del lado opuesto del cuerpo. Los axones de las neuronas trigeminales también experimentan la decusación en el tronco encefálico y se unen a las fibras ascendentes procedentes de los segmentos medulares más altos.

Como los axones de las columnas dorsales, los del haz anteroexterno están también dispuestos de forma somatotópica. En cada segmento medular sucesivo, los axones que penetran se disponen al lado de los que proceden de partes más inferiores de la médula espinal. Por lo tanto, las fibras anteroexternas de los segmentos sacros son las que están localizadas más hacia fuera; a continuación vienen las fibras lumbares y, finalmente, los segmentos cervicales, que son los que ocupan las posiciones más internas. Esta disposición somatotópica de las fibras ascendentes es importante clínicamente para el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos dolorosos.

Al contrario del lemnisco interno, que transmite la información sensitiva directamente al tálamo, el sistema anteroexterno tiene tanto vías directas como indirectas hacia el tálamo. El haz anteroexterno consta de tres vías ascendentes: la espinotalámica, la espinorreticular y la espinomesencefálica. El haz espinotalámico transporta información sobre estímulos dolorosos o térmicos directamente al núcleo posteroexterno ventral del tálamo. Los axones del haz espinorreticular establecen sinapsis con neuronas de la formación reticular del bulbo raquídeo y la protuberancia, que sirven de relevo y envían a continuación la información a los núcleos intralaminar y posterior del tálamo, y a otras estructuras del diencéfalo, como el hipotálamo.

Resumen

El sistema somatosensitivo transmite información sobre cuatro modalidades principales: tacto, propiocepción, dolor y temperatura. Aunque estas cuatro modalidades comparten el mismo tipo de neurona sensitiva, es decir, la célula del ganglio de la raíz dorsal, los receptores de cada modalidad tienen especializaciones morfológicas y moleculares distintas que les permiten captar tipos específicos de estímulo.

El contacto discriminatorio y la propiocepción de los miembros depende de mecanorreceptores sensibles a la deformación física producida por presión o por movimientos laterales a través de la piel, extensión o contracción muscular, o el ángulo de las articulaciones individuales. Los mecanorreceptores de la piel están además especializados para la transducción de la presión o el movimiento, lo que les permite captar la forma y la estructura superficial de los objetos. La resolución espacial depende de los campos receptivos de estos receptores y es máxima en las yemas de los dedos y en los labios, donde los receptores son más abundantes.

La sensibilidad térmica está mediada por las terminaciones desnudas de nervios no mielinizados o ligeramente mielinizados, sensibles a intervalos específicos de energía térmica. Hay distintas clases de receptores térmicos para captar las temperaturas que son percibidas como frío, frío intenso, calor y calor muy intenso, ya que difieren en cuanto a sus márgenes de sensibilidad y temperatura máximas. La sensibilidad dolorosa está mediada por terminaciones nerviosas libres, denominadas nociceptores, que captan los estímulos mecánicos destructores que aplastan, pellizcan o pinchan la piel, temperaturas extremadamente calientes o frías que pueden quemar o congelar la piel, o sustancias químicas liberadas de las células como resultado de una lesión tisular.

Las cuatro modalidades son transportadas por vías ascendentes separadas al tálamo y la corteza cerebral. El tacto y la propiocepción son transmitidas por axones de gran diámetro con velocidades de conducción rápidas hasta el asta dorsal de la médula espinal, y después al tronco encefálico y el tálamo a través del sistema columna dorsal-lemnisco interno. Las sensaciones del dolor y la temperatura son transmitidas por nervios mielínicos o ligeramente mielínicos que terminan en las capas más superficiales del asta posterior medular o trigeminal. Estas modalidades son transmitidas directamente y mediante redes multisinápticas al tálamo a través de la vía anterolateral contralateral.

Los estímulos somatosensitivos que encontramos en la vida diaria son complejos, cubren grandes áreas de piel y tienen muchas características. Cada tipo de receptor es activado de forma selectiva por distintas propiedades espaciales y cualitativas de un estímulo. Diferentes tipos de información sobre un objeto son transmitidos por grupos de diferentes tipos de neuronas sensitivas, y enviados por vías paralelas a la corteza somatosensitiva primaria, donde toda la información es combinada para crear una percepción somática unificada. La forma en que esto sucede será el objeto del próximo capítulo.

Esther P. Gardner
John H. Martin
Thomas M. Jessell

Lecturas seleccionadas

Burgess PR, Perl ER. 1973. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. 2, *Somatosensory System*, pp. 29-78. Berlin/New York: Springer-Verlag.

Darian-Smith I. 1984. The sense of touch: performance and peripheral neural processes. In: I Darian-Smith (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 3, *Sensory Processes,* Part 2, pp. 739-788. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Darian-Smith I. 1984. Thermal sensibility. In: I Darian-Smith (ed). *Handbook of Physiology: A Critical, Comprehensive Presentation of Physiological Knowledge and Concepts.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 3, *Sensory Processes,* Part 2, pp. 879-913. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Dellon AL. 1981. *Evaluation of Sensibility and Re-Education of Sensation in the Hand.* Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

Iggo A, Andres KH. 1982. Morphology of cutaneous receptors. Annu Rev Neurosci 5:1-31.

Johnson KO, Hsiao SS. 1992. Neural mechanisms of tactual form and texture perception. Annu Rev Neurosci 15: 227-250.

Light AR, Perl ER. 1984. Peripheral sensory systems. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert, R Burge (eds). *Peripheral Neuropathy,* 2nd ed. 1:210-230. Philadelphia: Saunders.

Vallbo ÅB. 1995. Single-afferent neurons and somatic sensation in humans. In: MS Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences,* pp. 237-252. Cambridge, MA: MIT Press.

Vallbo ÅB, Hagbarth K-E, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919-957.

Willis WD, Coggeshall RE. 1978. *Sensory Mechanisms of the Spinal Cord.* New York: Plenum.

Referencias

Adrian ED. 1928. *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs.* London: Christophers.

Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 2. The response of a single end-organ. J Physiol (Lond) 61:151-171.

Adrian ED, Zotterman Y. 1926. The impulses produced by sensory nerve-endings. Part 3. Impulses set up by touch and pressure. J Physiol (Lond) 61:465-483.

Carpenter MB, Sutin J. 1983. *Human Neuroanatomy,* 8th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins.

Connor CE, Hsiao SS, Phillips JR, Johnson KO. 1990. Tactile roughness: neural codes that account for psychophysical magnitude estimates. J Neurosci 10:3823-3836.

Connor CE, Johnson KO. 1992. Neural coding of tactile texture: comparison of spatial and temporal mechanisms for roughness perception. J Neurosci 12:3414-3426.

Darian-Smith I, Johnson KO, Dykes R. 1973. "Cold" fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. J Neurophysiol 36:325-346.

Edin BB, Abbs JH. 1991. Finger movement responses of cutaneous mechanoreceptors in the dorsal skin of the human hand. J Neurophysiol 65:657-670.

Gardner EP, Palmer CI. 1990. Simulation of motion on the skin. III. Mechanisms used by rapidly adapting cutaneous mechanoreceptors in the primate hand for spatiotemporal resolution and two-point discrimination. J Neurophysiol 63:841-859.

Gasser HS. 1941. The classification of nerve fibers. Ohio J Sci 41:145.

Goodwin AW, Browning AS, Wheat HE. 1995. Representation of curved surfaces in responses of mechanoreceptive afferent fibers innervating the monkey's fingerpad. J Neurosci 15:798-810.

Goodwin AW, John KT, Sathian JK, Darian-Smith I. 1989. Spatial and temporal factors determining afferent fiber responses to a grating moving sinusoidally over the monkey's fingerpad. J Neurosci 9:1280-1293.

Hensel H. 1973. Cutaneous thermoreceptors. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology.* Vol. 2, *Somatosensory System,* pp. 79-110. Berlin/New York: Springer-Verlag.

Hensel H, Zotterman Y. 1951. The response of the cold receptors to constant cooling. Acta Physiol Scand 22:96-113.

Johansson RS, Vallbo ÅB. 1983. Tactile sensory coding in the glabrous skin of the human hand. Trends Neurosci 6:27-32.

Kimura J. 1989. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice,* 2nd ed. Philadelphia: FA Davis.

LaMotte RH, Srinivasan MA. 1987. Tactile discrimination of shape: responses of slowly adapting mechanoreceptor afferents to a step stroked across the monkey fingerpad. J Neurosci 7: 1655-1 671.

Mountcastle VB, LaMotte RH, Carli G. 1972. Detection thresholds for stimuli in humans and monkeys: comparison with threshold events in mechanoreceptive afferent nerve fibers innervating the monkey hand. J Neurophysiol 35:122-136.

Müller J. 1838-1840. *Handbüch der Physiologie des Menschen für Vorlesungen,* 2 vols. Coblenz: J Holscher.

Perl ER. 1968. Myelinated afferent fibres innervating the primate skin and their response to noxious stimuli. J Physiol (Lond) 197:593-615.

Phillips JR, Johansson RS, Johnson KO. 1992. Responses of human mechanoreceptive afferents to embossed dot arrays scanned across fingerpad skin. J Neurosci 12:827-839.

Srinivasan MA, LaMotte RH. 1991. Encoding of shape in the responses of cutaneous mechanoreceptors. In: O Franzen, J Westman (eds). *Wenner-Gren International Symposium Series: Information Processing in the Somatosensory System,* pp. 59-69. London: Macmillan.

Talbot WH, Darian-Smith I, Kornhuber HH, Mountcastle VB. 1968. The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. J Neurophysiol 31:301-334.

Vallbo ÅB, Johansson RS. 1978. The tactile sensory innervation of the glabrous skin of the human hand. In: G Gordon (ed). *Active Touch,* pp. 29-54. New York: Pergamon.

Vallbo ÅB, Olausson H, Wessberg J, Kakuda N. 1995. Receptive field characteristics of tactile units with myelinated afferents in hairy skin of human subjects. J Physiol (Lond) 483:783-795.

Vallbo ÅB, Olsson KÅ, Westberg K-G, Clark FJ. 1984. Microstimulation of single tactile afferents from the human hand: sensory attributes related to unit type and properties of receptive fields. Brain 107:727-749.

Van Boven RW, Johnson KO. 1994. A psychophysical study of the mechanism of sensory recovery following nerve injury in humans. Brain 117:149-167.

Weinstein S. 1968. Intensive and extensive aspects of tactile sensitivity as a function of body part, sex, and laterality. In: DR Kenshalo (ed). *The Skin Senses,* pp. 195-222. Springfield, IL: Thomas.

Westling G, Johansson RS. 1987. Responses in glabrous skin mechanoreceptors during precision grip in humans. Exp Brain Res 66:128-140.

Zotterman Y. 1933. Studies in the peripheral nervous mechanism of pain. Acta Med Scand 80:185-242.

Zotterman Y. 1935. Action potentials in the glossopharyngeal nerve and in the chorda tympani. Skand Arch Physiol 72:73-77.

23

El sentido del tacto

La información táctil sobre un objeto es fragmentada por los sensores periféricos y tiene que ser integrada por el cerebro

La corteza somatosensitiva primaria integra la información sobre el tacto

- Las neuronas corticales se definen por sus campos receptivos, así como por su modalidad
- Las propiedades de los campos receptivos se debe a conexiones convergentes y divergentes en los núcleos de relevo
- Los datos dirigidos a la corteza somatosensitiva están organizados en columnas según el campo receptivo y la modalidad

La superficie del cuerpo está representada en el cerebro por la disposición somatotópica de las señales sensitivas

- La resolución espacial en la corteza está en correlación con la densidad de la inervación dérmica
- Los campos receptivos corticales cambian con el uso de la mano

Las redes inhibidoras afinan la resolución espacial al limitar la extensión de la excitación

- La inhibición lateral puede ayudar a la discriminación de dos puntos
- El detalle espacial está representado con precisión en la corteza

Las neuronas de las áreas corticales superiores son capaces de detectar rasgos complejos

- Las características de los estímulos son procesadas en paralelo por distintas áreas de la corteza
- La relevancia funcional de un estímulo táctil modifica las respuestas corticales

Las lesiones de las áreas somatosensitivas del encéfalo producen alteraciones sensitivas específicas

Resumen

LA INFORMACIÓN QUE RECIBE el cerebro procedente de los mecanorreceptores de los dedos nos permite reconocer la forma y la estructura de los objetos, con lo que podamos leer en braille, tocar instrumentos musicales, escribir en el teclado de un ordenador o realizar finas disecciones quirúrgicas. En este capítulo examinaremos cómo la actividad neuronal de los mecanorreceptores de la piel da como resultado la percepción del tacto discriminativo, y por qué las yemas de los dedos son las más adecuadas para esa tarea.

Como este capítulo es el primero en el que trataremos de las proyecciones centrales de un sistema sensitivo a la corteza cerebral teniendo en cuenta en detalle la fisiología celular, también nos ocuparemos de dos cuestiones esenciales sobre dicha corteza cerebral. ¿Cómo trabaja a nivel celular? ¿Cómo integra y transforma la información sensitiva procedente de la periferia? Así, pues, describiremos cómo la corteza elabora una imagen de los objetos que tocamos a partir de la información fragmentada que le proporcionan los receptores de la piel. Además, en este capítulo emplearemos el sentido del tacto como modelo para deducir los principios de la organización cortical que originan la percepción consciente. En concreto, examinaremos hasta qué grado están separadas funcionalmente las diversas modalidades somáticas en el sistema nervioso central y cómo se recombinan para poder obtener una percepción coherente de la información táctil. Hemos elegido la modalidad del tacto para presentar los principios de la función cortical porque fue en la corteza somatosensitiva donde se establecieron por primera vez, para extenderse después a otras áreas corticales sensitivas y motoras, como veremos en capítulos sucesivos.

La información táctil sobre un objeto es fragmentada por los sensores periféricos y tiene que ser integrada por el cerebro

La capacidad de reconocer los objetos colocados en la mano basándose exclusivamente en el tacto es una de las más importantes y complejas funciones del sistema somatosensitivo. Al tomar un objeto en la mano podemos percibir su tamaño, forma, estructura, masa y temperatura. Estas propiedades juntas originan la percepción de un objeto coherente. Los neurólogos llaman a esta capacidad para percibir la forma mediante el tacto *estereognosia*. La estereognosia no sólo pone a prueba la capacidad del sistema de columna dorsal-lemnisco interno para transmitir sensaciones de la mano, sino que también mide la capacidad de los procesos cognitivos del cerebro para integrar esa información.

Muchos objetos familiares, como una manzana, un destornillador o un juego de llaves, son mucho más grandes que el campo receptivo de cualquier receptor de la mano. Esos objetos estimulan una gran población de fibras nerviosas sensitivas, de las que cada una no entra en contacto más que con una pequeña porción del mismo. El aparato sensitivo periférico desestructura el objeto en segmentos diminutos porque, como vimos en el Capítulo 22, una fibra nerviosa sensitiva no transmite información más que de una pequeña área de la capa receptiva. Cuando una fibra nerviosa particular lanza un potencial de acción, señala que su territorio ha sido contactado con una intensidad suficiente para activarse. Mediante el análisis de lo que ha excitado las fibras nerviosas, el cerebro reconstruye el patrón creado por el objeto.

Además, los objetos excitan más de una clase de receptor. Por ejemplo, una superficie estructurada, como una serie de puntos de Braille, estimula receptores en disco de Merkel, corpúsculos de Meissner y corpúsculos de Pacini, pero provoca un patrón de activación diferente en cada tipo de receptor, ya que cada uno de ellos envía información sobre una característica especial del estímulo. Asimismo, la forma de un objeto es transmitida mediante el envío de patrones por los receptores en disco de Merkel, que reconocen la curvatura de la superficie del mismo, por los corpúsculos de Meissner, que señalan los bordes (donde la curvatura cambia de forma brusca) y por la información postural proporcionada por receptores de los músculos y las articulaciones de la mano.

Así, pues, no hay ningún axón sensitivo aislado, ni siquiera una clase de ellos, que señale toda la información importante. Las propiedades espaciales son procesadas por grupos de receptores que forman muchas vías paralelas al cerebro. Es tarea del sistema nervioso central la elaboración de una imagen coherente de un objeto a partir de la información fragmentada transmitida a través de múltiples vías. En este capítulo examinaremos cómo los circuitos nerviosos del sistema de columna dorsal-lemnisco interno y las áreas somatosensitivas de la corteza cerebral integran la información procedente de zonas vecinas de la piel y de diferentes tipos de receptores a fin de formar una percepción o *idea*.

La corteza somatosensitiva primaria integra la información sobre el tacto

El plan anatómico del sistema somatosensitivo refleja un principio organizativo común a todos los sistemas sensitivos: la información sensitiva es procesada en una serie de regiones de relevo dentro del cerebro. En el Capítulo 22 vimos que no hay más que tres sitios de relevo sináptico entre los receptores sensitivos de la piel y la corteza cerebral (véase la Fig. 22-14). Los mecanorreceptores de la piel envían sus axones a la parte caudal del bulbo raquídeo, donde terminan en los núcleos grácil o cuneiforme. Estas neuronas de segundo orden se proyectan directamente hacia el tálamo contralateral y terminan en el núcleo posteroexterno ventral del mismo. Una vía paralela procedente del núcleo trigeminal principal, que representa la cara, asciende al núcleo posterointerno ventral. Las neuronas de tercer orden del tálamo envían sus axones a la corteza somatosensitiva primaria (S-I), localizada en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal.

Como ya vimos en el Capítulo 20, la corteza somática primaria S-I contiene cuatro áreas citoestructurales: las áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 y 2 (Fig. 23-1). La mayoría de las fibras talámicas terminan en las áreas 3a y 3b, y las células de estas áreas envían sus axones a las áreas 1 y 2. Las neuronas talámicas también envían una pequeña prolongación directamente a las áreas de Brodmann 1 y 2. Estas cuatros regiones de la corteza difieren desde el punto de vista funcional. Las áreas 3b y 1 reciben información de los receptores de la piel, mientras que las 3a y 2 reciben información propioceptiva de receptores situados en los músculos y las articulaciones. Sin embargo, las cuatro áreas de la corteza están extensamente conectadas entre sí, de forma que en la elaboración de orden más elevado de la información sensitiva están implicados tanto un procedimiento en serie como otro paralelo.

La *corteza somatosensitiva secundaria* (S-II), localizada en el borde superior del surco lateral, o cisura de Silvio, está inervada por neuronas procedentes de las cuatro áreas de S-I (Fig. 23-1C). Las prolongaciones de S-I son necesarias para la función de S-II. Por ejemplo, si se extirpan las conexiones nerviosas del área de la mano de S-I, los estímulos aplicados a la piel de la mano no activan las neuronas de S-II. En cambio, la eliminación de partes de S-II no tiene ningún efecto sobre la respuesta de las neuronas de S-I. La corteza de S-II envía prolongaciones a la *corteza de la ínsula*, que a su vez inerva regiones del lóbulo temporal consideradas como importantes para la memoria táctil.

Por último, como ya hemos mencionado en los Capítulos 19 y 20, otras importantes áreas corticales somatosensitivas se encuentran localizadas en la *corteza parietal posterior* (áreas de Brodmann 5 y 7). Estas zonas reciben información de S-I, así como del pulvinar, y por lo tanto

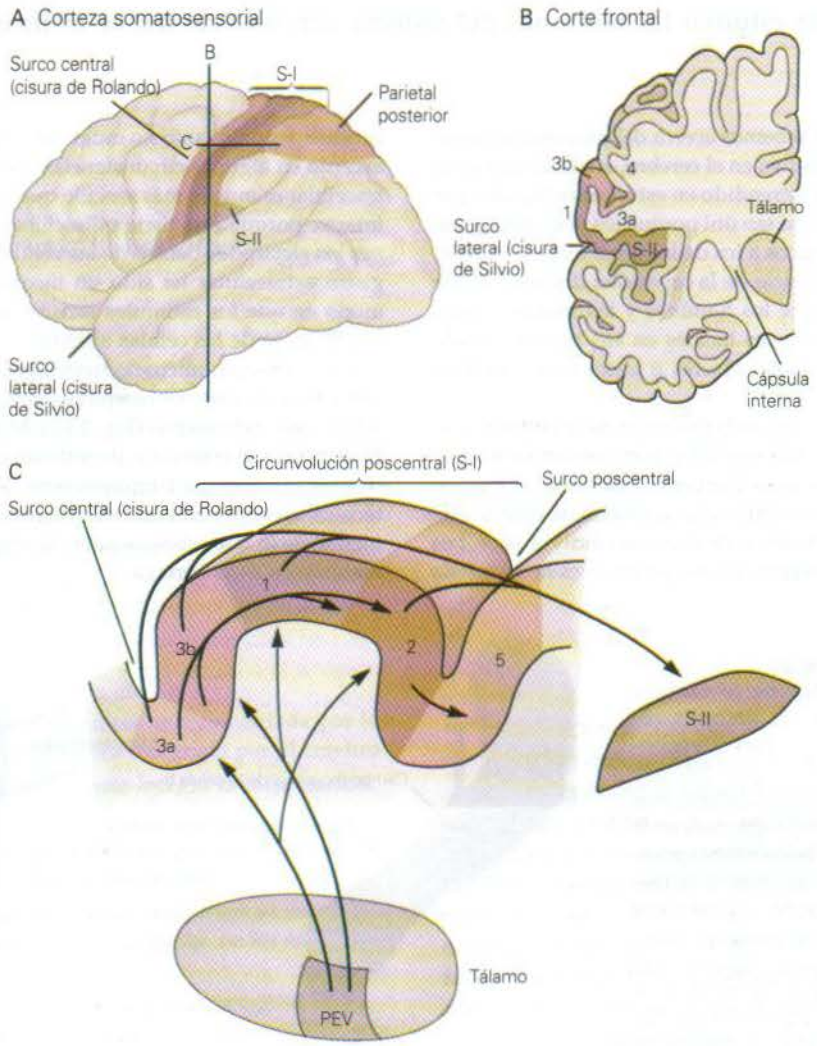


Figura 23-1. La corteza somatosensitiva tiene tres divisiones principales: las cortezas somatosensitivas primaria y secundaria y la corteza parietal posterior.

A. La localización anatómica de las tres divisiones de la corteza somatosensitiva se reconoce mejor en una vista lateral de la superficie de la corteza cerebral. La *corteza somatosensitiva primaria* (S-I) forma la parte más anterior del lóbulo parietal. Cubre la circunvolución poscentral, comenzando en la parte inferior del surco central, o cisura de Rolando, y extendiéndose hacia atrás hasta los surcos poscentral e intraparietal. La circunvolución poscentral también se extiende a la pared interna del hemisferio hasta la circunvolución del cuerpo calloso. La *corteza parietal posterior* (áreas de Brodmann 5 y 7) se encuentra inmediatamente por detrás de S-I. La *corteza somatosensitiva secundaria* (S-II) está situada sobre el opérculo parietal del surco lateral (cisura de Silvio).

B. La relación entre la corteza S-I y la S-II se muestra en un corte frontal a través del cerebro. La corteza S-II se encuentra por fuera de la S-I y se extiende lateralmente hasta la corteza de la ínsula, formando el borde superior del surco lateral. Los números indican las áreas somatosensitivas de Brodmann.

C. S-I está subdividida en cuatro regiones citoestructurales diferentes (áreas de Brodmann). Este corte sagital muestra la relación espacial de estas cuatro regiones con el área 5 de la corteza parietal posterior. La información somatosensitiva enviada a la corteza se origina en el núcleo posterorexterno ventral del tálamo. Las neuronas de este núcleo envía prolongaciones a todas las zonas de S-I, principalmente a las áreas de Brodmann 3a y 3b, pero también a las 1 y 2. A su vez,las neuronas de las áreas 3a y 3b envían prolongaciones a las áreas 1 y 2, y todas ellas lo hacen a S-II y a la corteza parietal posterior. Estas áreas somatosensitivas de orden superior también contienen diferentes subregiones citoestructurales y funcionales que aquí no se han dibujado. (Modificado a partir de Jones y Friedman, 1982.)

tienen una función de asociación. También están conectadas de forma bilateral a través del cuerpo calloso. El área 5 integra la información táctil de mecanorreceptores de la piel con datos propioceptivos procedentes de los músculos y las articulaciones subyacentes. Esta región también integra información de las dos manos. El área 7 recibe información visual además de táctil y propioceptiva, lo que permite la integración de la información estereognósica

Recuadro 23-1. Para estudiar las neuronas del sistema nervioso central se utilizan registros extracelulares

Una gran parte de los que sabemos acerca del procesamiento de la información somatosensitiva en el cerebro, en particular en la corteza cerebral, la hemos aprendido en estudios realizados con monos. El mono ha resultado tan útil porque los primates tienen receptores sensitivos idénticos a los de los seres humanos. Además, las mediciones psicofísicas de la capacidad discriminatoria somatosensitiva indican que los hombres y los monos experimentan las mismas sensaciones táctiles en sus manos cuando sienten las vibraciones, palpan objetos o tocan una superficie estructurada.

Las técnicas para el estudio de la fisiología de la corteza cerebral a nivel celular fueron desarrolladas por Vernon Mountcastle y colaboradores en los años cincuenta. Mediante el empleo de microelectrodos extracelulares (que acababan de crearse) registraron las respuestas eléctricas de neuronas individuales. Los registros extracelulares revelan sólo los potenciales de acción de la célula y por lo tanto no muestran ninguna actividad sináptica excepto en algunas circunstancias. (Sin embargo, el registro extracelular es mucho más sencillo que el intracelular en el cerebro intacto, porque éste tiene pulsaciones que hacen difícil mantener los electrodos dentro de las células). De todas formas, el registro extracelular ha sido un mecanismo útil para definir el modo en que los estímulos sensitivos regulan los patrones de reactivación de las células aisladas.

Los registros con microelectrodos permiten examinar de forma secuencial los campos receptivos de varias neuronas en lugares adyacentes del cerebro (Fig. 23-2). Moviendo sistemáticamente el electrodo en intervalos de milésimas de milímetro, es posible reconstruir el mapa tridimensional de la corteza cerebral. Esta técnica, denominada microcartografía, forma la base experimental de lo que sabemos sobre la organización columnar y somatotópica de la corteza.

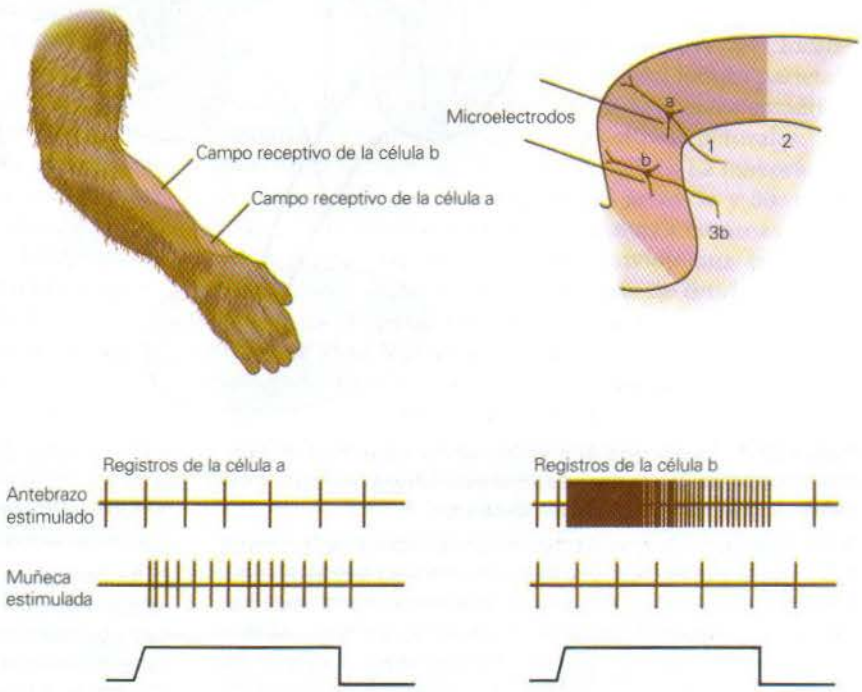


Figura 23-2. Se han creado mapas funcionales tridimensionales de la corteza cerebral para examinar los campos receptivos de neuronas corticales adyacentes de forma secuencial. En este ejemplo se ha introducido un par de microelectrodos en la corteza S-I. La neurona registrada en la localización **a** en el área 1 tiene una respuesta de adaptación lenta mantenida a la presión aplicada a la muñeca con una pequeña varilla roma y deja de enviar impulsos cuando se retira la varilla de la piel. No responde a la presión en el antebrazo. La neurona registrada en la localización **b** en el área 3b, responde de forma enérgica a la presión en el antebrazo, pero no en la muñeca. Obsérvese que las neuronas corticales, al contrario de las fibras sensitivas aferentes, envían potenciales de acción a ritmo lento en ausencia de estímulos.

y visual. La corteza parietal posterior envía proyecciones a las áreas motoras del lóbulo frontal y desempeña una función importante en la iniciación sensitiva y la guía del movimiento.

Las neuronas corticales se definen por sus campos receptivos, así como por su modalidad

Para comprender la función de estas diferentes regiones de la corteza, empezaremos por examinar las propiedades de las neuronas corticales individuales. Las neuronas de la corteza somatosensitiva primaria se encuentran por lo menos tres sinapsis por detrás de los receptores periféricos. Por ello, sus propiedades de respuesta reflejan el procesamiento de información en los núcleos de la columna dorsal, el tálamo y la misma corteza. Las neuronas corticales, como cualquier otra del cerebro, se estudian por lo general mediante la técnica del registro extracelular (véase el Recuadro 23-1). Se insertan microelectrodos en la corteza para registrar tanto los trenes de picos que se producen de forma espontánea como los provocados por estímulos apropiados.

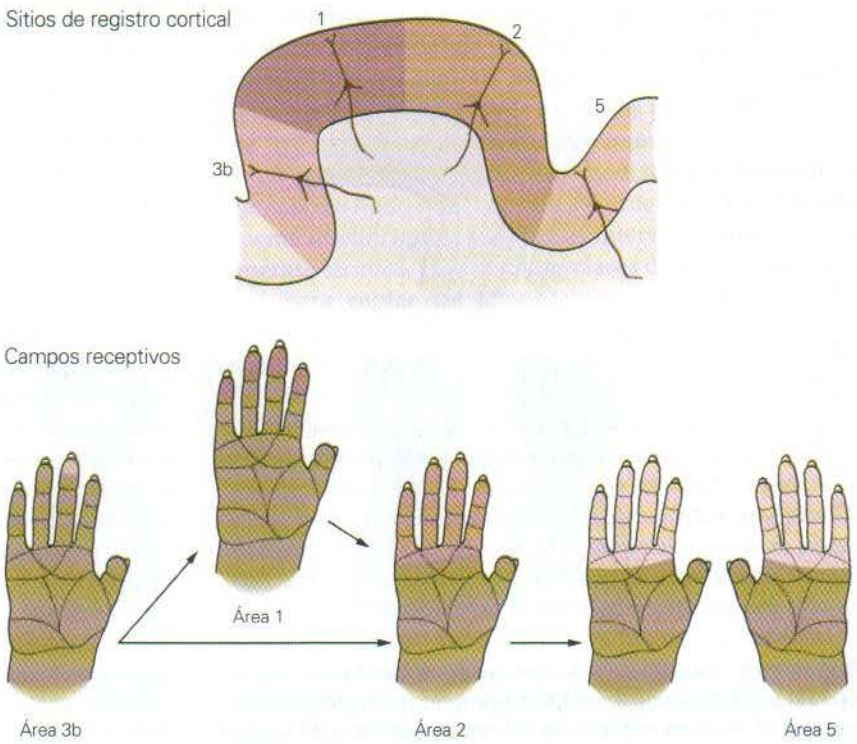


Figura 23-3. Los campos receptivos de las neuronas de la corteza somatosensitiva primaria son más grandes que los de las fibras sensitivas aferentes. Cada una de las manos dibujadas muestra el campo receptivo de una neurona individual de las áreas 3b, 1, 2 y 5 de la corteza somatosensitiva primaria, según los registros realizados con monos despiertos. Las regiones coloreadas indican la región de la mano en la que un contacto ligero desencadena potenciales de acción de la neurona. Las neuronas que participan en estadios posteriores del procesamiento cortical (áreas de Brodmann 1 y 2) tienen campos receptivos mayores y ejercicios más especializados que los del área 3b. La neurona del área 2 es sensible de forma direccional al movimiento hacia el extremo de los dedos. Las neuronas del área 5 a menudo tienen campos receptivos bilaterales simétricos en lugares especulares en la mano contralateral y la homolateral. (Adaptado de Gardner, 1988, Iwamura y cols., 1994.)

Como sucede con los mecanorreceptores, las neuronas corticales que reciben información sensitiva de la piel son de adaptación lenta o rápida, y envían señales de la amplitud o el ritmo de depresión periférica de la piel. Más aún, como cada neurona cortical recibe impulsos de los receptores de un área específica de la piel, las neuronas centrales también tienen campos receptivos. Por lo tanto, cada neurona cortical es definida por su campo receptivo tanto como por su modalidad sensitiva. Cualquier punto de la piel está representado en la corteza por un grupo de células corticales conectadas a las fibras aferentes que inervan ese punto. Cuando se toca un punto de la piel se excita el grupo de neuronas corticales conectadas con los receptores de esa localización. La estimulacion de otro punto de la piel activa otro grupo de neuronas corticales. Nosotros percibimos el contacto en un sitio particular de la piel debido a la activación de un grupo específico de neuronas en el cerebro. Y al contrario, como hemos visto en el Capítulo 19, cuando se estimula eléctricamente un punto de la corteza, experimentamos sensaciones táctiles en una parte específica de la piel. Ya veremos más adelante, en este mismo capítulo, que las neuronas corticales están agrupadas según su función y que sus campos receptivos están dispuestos en una secuencia topográfica ordenada que forma un mapa del cuerpo.

Los campos receptivos de las neuronas corticales son mucho mayores que los de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal. Por ejemplo, los campos receptivos de las neuronas sensitivas que inervan un dedo cubren puntos diminutos de la piel, mientras que los de las células corticales que reciben esos impulsos son grandes áreas que cubren toda una yema del dedo o varios dedos adyacentes, o incluso la superficie palmar de la mano contralateral (Fig. 23-3). El campo receptivo de una neurona del área 3b representa un compuesto de impulsos de 300 a 400 fibras aferentes mecanorreceptivas. Los campos receptivos de las áreas corticales más altas son aún mayores. En la corteza parietal posterior, los campos receptivos son a menudo bilaterales y están localizados en posiciones simétricas en ambas manos, la contralateral y la homolateral.

Los campos receptivos corticales abarcan regiones funcionales de la piel que se activan de forma simultánea durante la actividad motora. El tamaño y la posición de los campos receptivos corticales sobre la piel no están fijados de forma permanente, sino que pueden modificarse por la experiencia o por lesiones de los nervios sensitivos. Parece ser que los campos receptivos corticales se forman durante el desarrollo embriológico y se mantienen por la activación simultánea de las vías de entrada de la información.

Aunque los campos receptivos de las neuronas corticales cubren una gran área de piel, una neurona cortical es, sin embargo, capaz de discriminar detalles finos debido a que responde mejor a la excitación de la parte media de su campo receptivo. Según se mueve el lugar de la estimulación hacia la periferia del campo, las respuestas se vuelven progresivamente más débiles, hasta que finalmente no se registra ningún pico. Así, pues, un estímulo

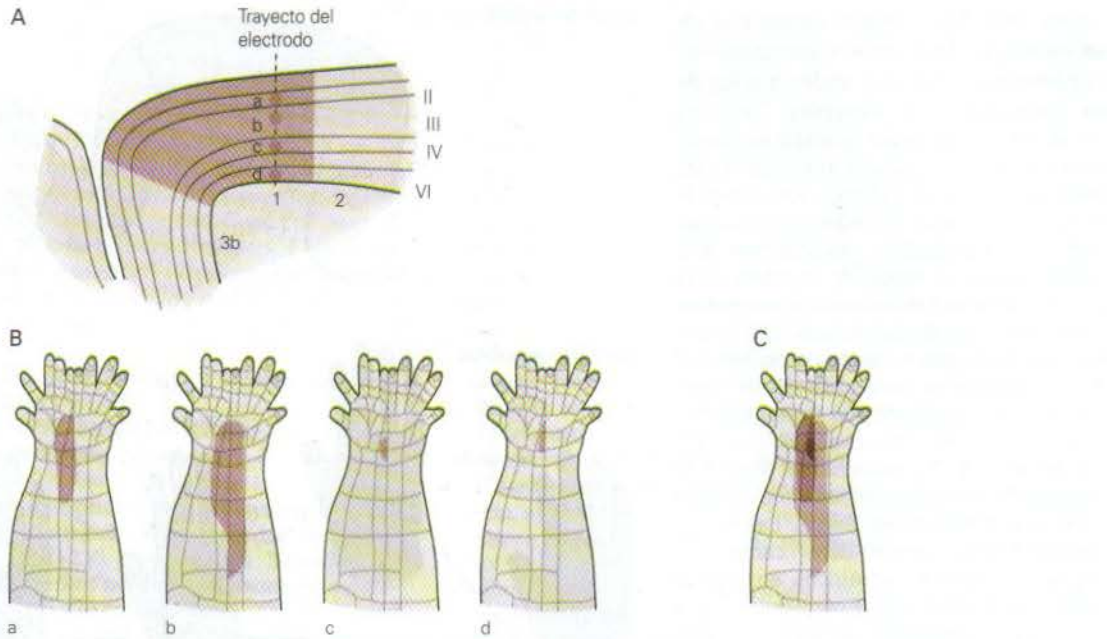


Figura 23-4. Los campos receptivos de las células de una columna en el área 1 de Brodmann comparten una localización central común en la piel. Las columnas que representan una localización dérmica determinada tienen una anchura de unos 300-600 μm. (Adaptado de Favorov y Whitsel, 1988.)

A. Corte sagital a través de la corteza S-I, que muestra los sitios de registro de un grupo de neuronas localizadas en una sola columna. La neurona más superficial (**a**) está localizada en la capa II, y la más profunda (**d**) lo está en la VI. La neurona **b** está localizada en la capa III y la **c** en la IV.

B. Los campos receptivos de las cuatro neuronas mostradas en A. Las neuronas de esta columna comparten campos receptivos en la parte cubital del antebrazo, la muñeca y la mano. Las superficies dorsal y volar de la mano y el brazo se han yuxtapuesto para mostrar la continuidad de los campos receptivos a lo largo del borde cubital. Los campos receptivos se han etiquetado según su profundidad en la corteza. La neurona **c** tiene el campo receptivo más pequeño, localizado cerca de la muñeca, y está localizado en la capa IV, donde terminan las fibras aferentes talámicas. Las neuronas piramidades de las capas II y III tienen campos receptivos mayores, debido a que sus grandes campos dendríticos basales se extienden a las columnas vecinas.

C. Superposición de los campos receptivos ilustrados en **B.** La región más oscura del centro es compartida por todos los campos receptivos de las neuronas de la columna; esta región se utiliza para reconstruir el área representativa de la columna en el mapa somatotópico. Las áreas dérmicas que rodean el foco central son compartidas por la mayoría de las neuronas de la columna, pero no por todas. Las localizaciones dérmicas en los bordes externos del campo receptivo global de la columna sólo están representadas en los campos receptivos de unas pocas células.

aplicado a la yema del dedo índice excita de forma intensa algunas neuronas, mientras que otras se activan sólo débilmente o nada. Si se toca un punto más proximal del dedo, muchas de esas mismas células son activadas, pero en diferentes proporciones. La información proporcionada por todo el grupo de células excitadas localiza el estímulo en la piel.

Las propiedades de los campos receptivos se deben a conexiones convergentes y divergentes en los núcleos de relevo

El aumento de la zona de los campos receptivos de las neuronas corticales refleja el sistema de circuitos anatómicos dentro de los núcleos de relevo. Estos núcleos, como los de la columna dorsal o los talámicos, están compuestos por neuronas de proyección (o de relevo) que envían sus axones al siguiente núcleo de la vía y a las interneuronas inhibidoras que terminan en neuronas de relevo. Los impulsos sensitivos al núcleo de relevo se caracterizan por su extensa convergencia y divergencia. Cada rama aferente sensitiva tiene un terminal ramificado que inerva varias neuronas postsinápticas, de forma que cada neurona de proyección recibe impulsos sinápticos de muchos axones sensitivos. Esta pauta de conexiones presinápticas divergentes y postsinápticas convergentes se repite en cada relevo de la vía.

Los impulsos dirigidos a la corteza somatosensitiva están organizados en columnas según el campo receptivo y la modalidad

Aunque la convergencia de las fibras sensitivas aferentes aumenta los campos receptivos de las neuronas de proyección en los sucesivos núcleos de relevo, la disposición topográfica de aquéllos se conserva. En una serie de estudios innovadores, Mountcastle descubrió que la corteza está organizada en forma de columnas o bandas verti-

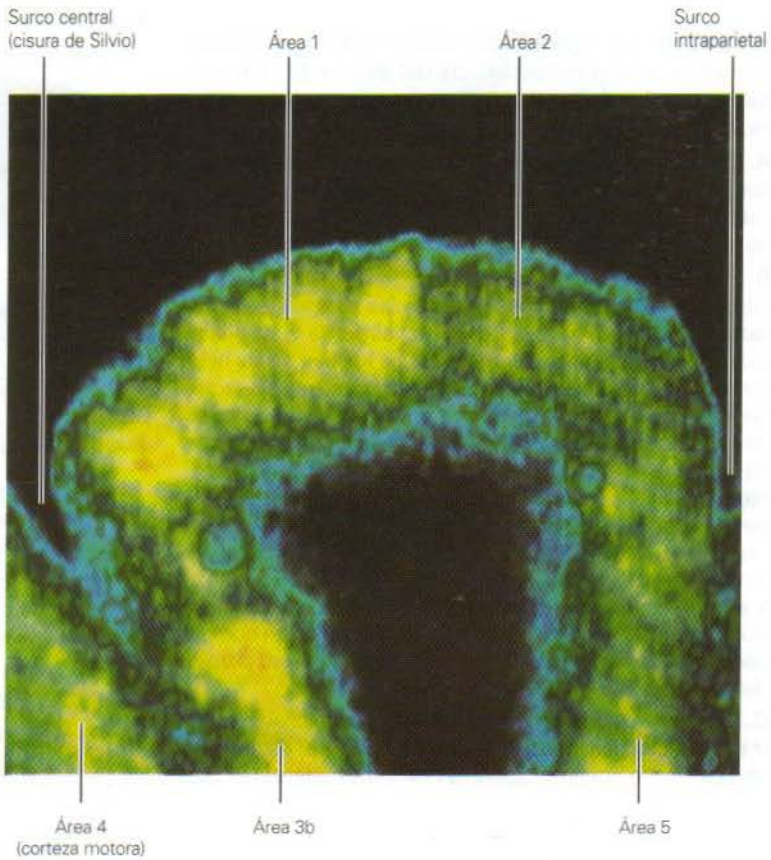


Figura 23-5. Las columnas de neuronas de la corteza somatosensitiva primaria comprenden los módulos funcionales elementales del procesamiento cortical de la información somatosensitiva. Esta autorradiografía muestra el patrón del marcado de las neuronas de un corte sagital a través del área de la mano de la corteza S-I con ^{14}C-2-deoxiglucosa (2-DG) a los 45 minutos de pasar un cepillo por la mano y la muñeca. La captación de 2-DG en el cerebro es proporcional a la actividad neuronal. La estimulación de la mano produce densos parches de neuronas marcadas tanto en el área 3b como en la 1. Las neuronas activas se encuentran en columnas verticales que se extienden desde la capa II hasta la V, siendo menores las respuestas en la capa IV (**rojo** pálido). Las columnas son continuas en el área 3b, pero forman módulos distinos en la 1. Se ve muy poca actividad en el área 2, que es la que recibe información de los receptores profundos. (Fotografía cedida amablemente por S. Juliano, P. Hand y B. Whitsel.)

cales de 300 a 600 μm de anchura, que abarcan las seis capas de la superficie cortical hasta la sustancia blanca. Todas las neuronas de una columna reciben impulsos de la misma zona local de piel y responden a una sola clase de receptores. Aunque los campos receptivos de las neuronas que forman una columna no son precisamente congruentes, comparten un centro común, que es más evidente en la capa IV (Fig. 23-4). Por lo tanto, una columna proporciona una estructura anatómica que conserva las propiedades de localización y modalidad. Las neuronas que se encuentran en una columna forman un nódulo funcional elemental de la corteza (Fig. 23-5). Ya veremos en capítulos posteriores que la organización en columna es un principio organizativo y estructural básico de la corteza cerebral.

La organización en columna de la corteza es una consecuencia directa del sistema de circuitos corticales. El patrón de las conexiones intrínsecas dentro de la corteza está orientado de forma vertical, perpendicularmente a la superficie de la misma (Fig. 23-6). Las fibras talámicas aferentes a la corteza terminan principalmente en grupos de neuronas estrelladas de la capa IV. Los axones de estas células se proyectan verticalmente hacia la superficie de la corteza. Asimismo, tanto las dendritas apicales como los axones están orientados verticalmente, de forma paralela a los axones de las células estrelladas. Los impulsos talamocorticales son, por lo tanto, transmitidos en una estrecha columna vertical de células piramidales cuyas dendritas apicales están en contacto con los axones de las células estrelladas. Esto significa que la misma información es enviada hacia arriba y hacia abajo a través del espesor de la corteza en forma de columnas.

Además de compartir una localización focal común en la piel, todas las neuronas de una columna responden por lo general tan sólo a una modalidad: tacto, presión, temperatura o dolor. Esto no es sorprendente, pues ya hemos visto que las diferentes modalidades somatosensitivas son transmitidas por vías anatómicamente separadas. Las células que forman esas vías tienen propiedades de respuesta distintas en cuanto que cada vía transmite información de una diferente clase de receptores. Los receptores sensitivos y las neuronas sensitivas primarias que responden a una submodalidad, como la presión o las vibraciones, están en conexión con grupos de células de los núcleos de la columna dorsal y el tálamo que sólo reciben impulsos de esa submodalidad. Estas neuronas de relevo envían a su vez la información a células específicas de esa modalidad situadas en la corteza.

Aunque cada una de las cuatro áreas de la corteza somatosensitiva primaria (3a, 3b, 1 y 2) recibe impulsos de todas las áreas de la superficie corporal, una modalidad tiende a dominar en cada área. En la 3a el impulso domi-

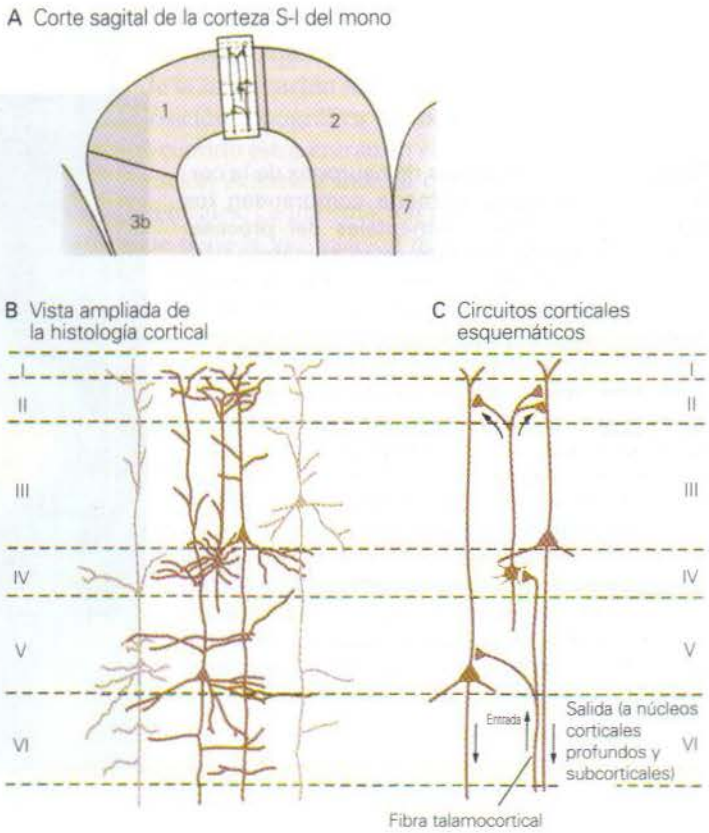


Figura 23-6. La organización columnar de las neuronas corticales es una consecuencia del patrón de conexiones entre neuronas en las diferentes capas de la corteza. (Modificado de Jones, 1981.)

A. Las dendritas y los axones de la mayoría de las neuronas corticales se extienden de forma vertical desde la superficie hasta la sustancia blanca, formando la base anatómica de la estructura columnar de la corteza.

B. Forma de las neuronas de relevo de las capas III-V. Las neuronas estrelladas (pequeñas células espinosas) están localizadas en la capa IV. Estas neuronas son la meta principal de los axones talamocorticales. Los axones de las neuronas estrelladas se proyectan verticalmente hacia la superficie de la corteza, y terminan en las dendritas apicales de un estrecho haz de células piramidales cuyos cuerpos se encuentran en las capas II, III y V, por encima o por debajo de ellos. Los axones de las células estrelladas también terminan en ramas basales de las células piramidales de las capas II y III. Los axones de las neuronas piramidales se dirigen verticalmente a capas más profundas de la corteza y a otras regiones corticales o subcorticales; también envían ramas horizontales dentro de la misma región cortical para activar columnas de neuronas que comparten propiedades fisiológicas similares.

C. Diagrama esquemático de los circuitos excitadores intracorticales. Las principales conexiones se establecen verticalmente entre las neuronas de capas diferentes.

nante es el que procede de propioceptores que transmiten señales de extensión muscular. El área 3b recibe impulsos sobre todo de los mecanorreceptores cutáneos. Aquí, los impulsos procedentes de un lugar determinado de la piel se dividen en dos juegos de columnas, cada uno de ellos para los impulsos procedentes de receptores de adaptación rápida o lenta (Fig. 23-7). En el área 1 predominan los receptores cutáneos de adaptación rápida, y los campos receptivos de estas células son considerablemente mayores que los de las células del área 3b, y a menudo cubren varios dedos adyacentes. En el área 2 y en las áreas corticales más altas la separación de la modalidad es mucho más débil. Las columnas de las neuronas del área 2 reciben impulsos convergentes de receptores cutáneos de adaptación lenta y rápida o de receptores cutáneos y propioceptores de los músculos y articulaciones subyacentes. Por lo tanto, los campos receptivos y las propiedades de respuesta de las neuronas de las áreas 1 y 2 representan impulsos convergentes de regiones de la mano y los dedos que están representadas de forma separada en las áreas 3a y 3b.

¿De qué forma contribuye la estratificación de la corteza a su organización funcional? Como ya se ha descrito en el Capítulo 19, cada capa celular tiene conexiones con diferentes partes del encéfalo: la capa IV recibe impulsos del tálamo; la capa VI se proyecta de forma retrógrada al tálamo; las capas II y III envían prolongaciones a otras regiones corticales; y la capa V lo hace a estructuras subcorticales. Como resultado de todo ello, la información sobre la localización y la modalidad del estímulo procesada en cada columna es transmitida a diferentes regiones del encéfalo.

La superficie del cuerpo está representada en el encéfalo por la disposición somatotópica de las señales sensitivas

Las columnas de neuronas de la corteza somatosensitiva están dispuestas de forma que existe una representación topográfica completa del cuerpo en cada una de las cuatro áreas (3a, 3b, 1 y 2). El mapa cortical del cuerpo corresponde a los dermatomas medulares definidos por las fibras aferentes que penetran en la médula espinal a niveles sucesivamente más rostrales (véase el Recuadro 22-2). Los segmentos sacros están representados por dentro, los lumbares y dorsales en el centro, los cervicales más hacia fuera y la representación del trigémino en la parte más externa de la corteza S-I (Fig. 23-8). Los mapas de las áreas citoestructurales adyacentes son imágenes aproximadamente especulares de los ejes distal-proximal o dorsal-ventral de cada dermatoma.

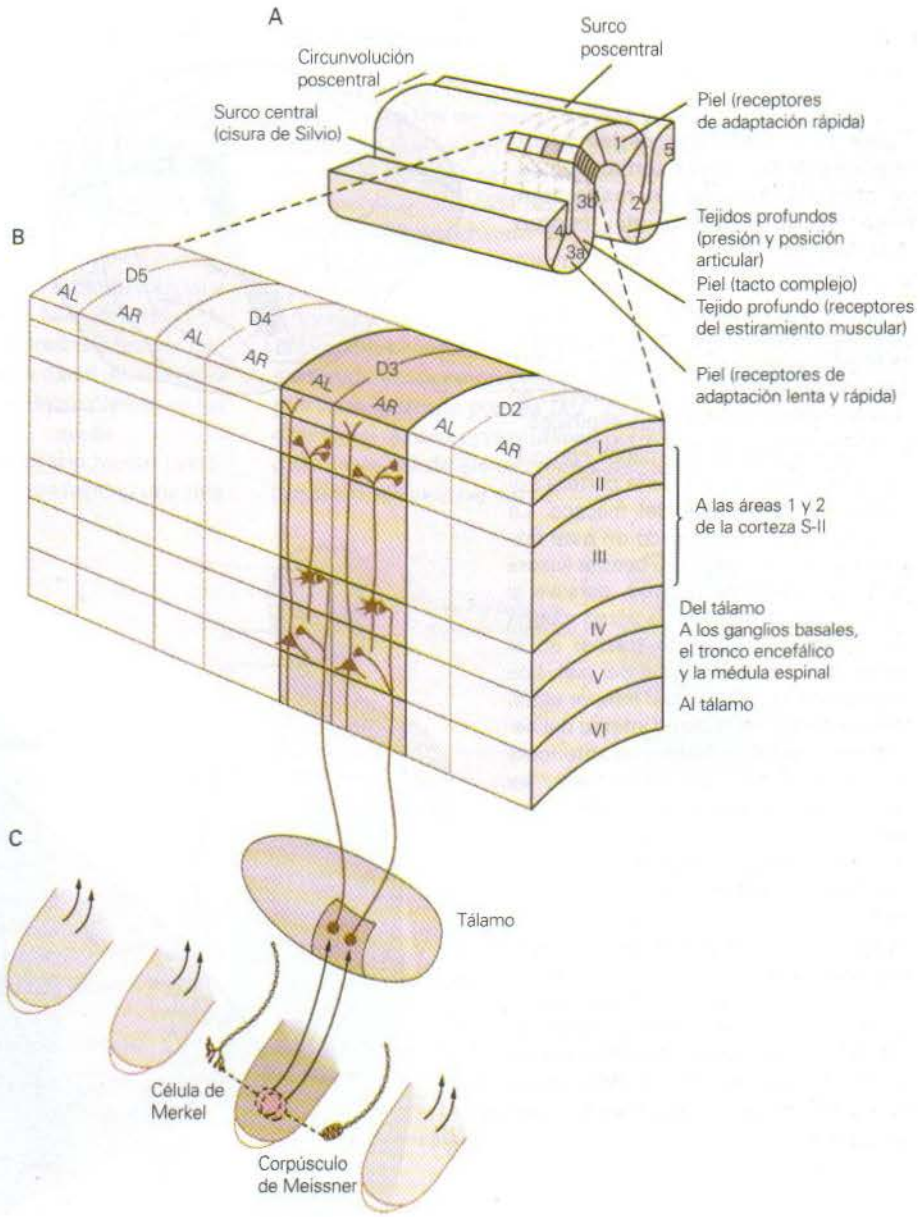


Figura 23-7. Cada región de la corteza somatosensitiva recibe en primer lugar impulsos de un solo tipo de receptor.

A. En cada una de las cuatro regiones de la corteza somatosensitiva —áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 y 2—, los impulsos de un tipo de receptor situado en partes específicas del cuerpo se organizan en columnas de neuronas que discurren desde la superficie hasta la sustancia blanca. (Adaptado de Kaas y cols., 1981.)

B. Detalle de la organización columnar de los impulsos de los dedos 2, 3, 4 y 5 en una parte del área 3b de Brodmann. Columnas alternativas de neuronas reciben impulsos de receptores de adaptación rápida (**AR**) y lenta (**AL**) situados en las capas superficiales de la piel. (Adaptado de Sur y cols., 1984.)

C. Los campos receptivos superpuestos de receptores AR y AL se proyectan a distintas columnas de neuronas del área 3b.

Se han elaborado mapas topográficos de la corteza parietal del ser humano a partir de mediciones de los potenciales provocados por el sensorio o mediante la estimulación eléctrica de la corteza. Estas técnicas, junto con los métodos diagnósticos no invasores más modernos, como la magnetoencefalografía (MEG), la resonancia magnética funcional (RMf) y la tomografía de emisión de positrones (PET), permiten a los neurólogos obtener una imagen del funcionamiento somatotópico de la corteza en pacientes. Si bien estos métodos de imagen son menos precisos que los mapas elaborados en animales con microelectrodos, representan útiles sistemas diagnósticos en neurología clínica.

La resolución espacial en la corteza está en correlación con la densidad de la inervación dérmica

La disposición somatotópica de los impulsos somatosensitivas de la corteza humana recibe el nombre de *homúnculo* y corresponde muy de cerca a los mapas somatotópicos de columnas corticales obtenidos mediante el registro en el mono de neuronas aisladas. Sin embargo, la representación interna del cuerpo dentro del homúnculo no duplica exactamente la topografía espacial de la piel. Más bien, la imagen del cuerpo en el cerebro exagera ciertas regiones corporales, en particular, la mano, el pie y la boca, y comprime otras partes más proximales del cuerpo.

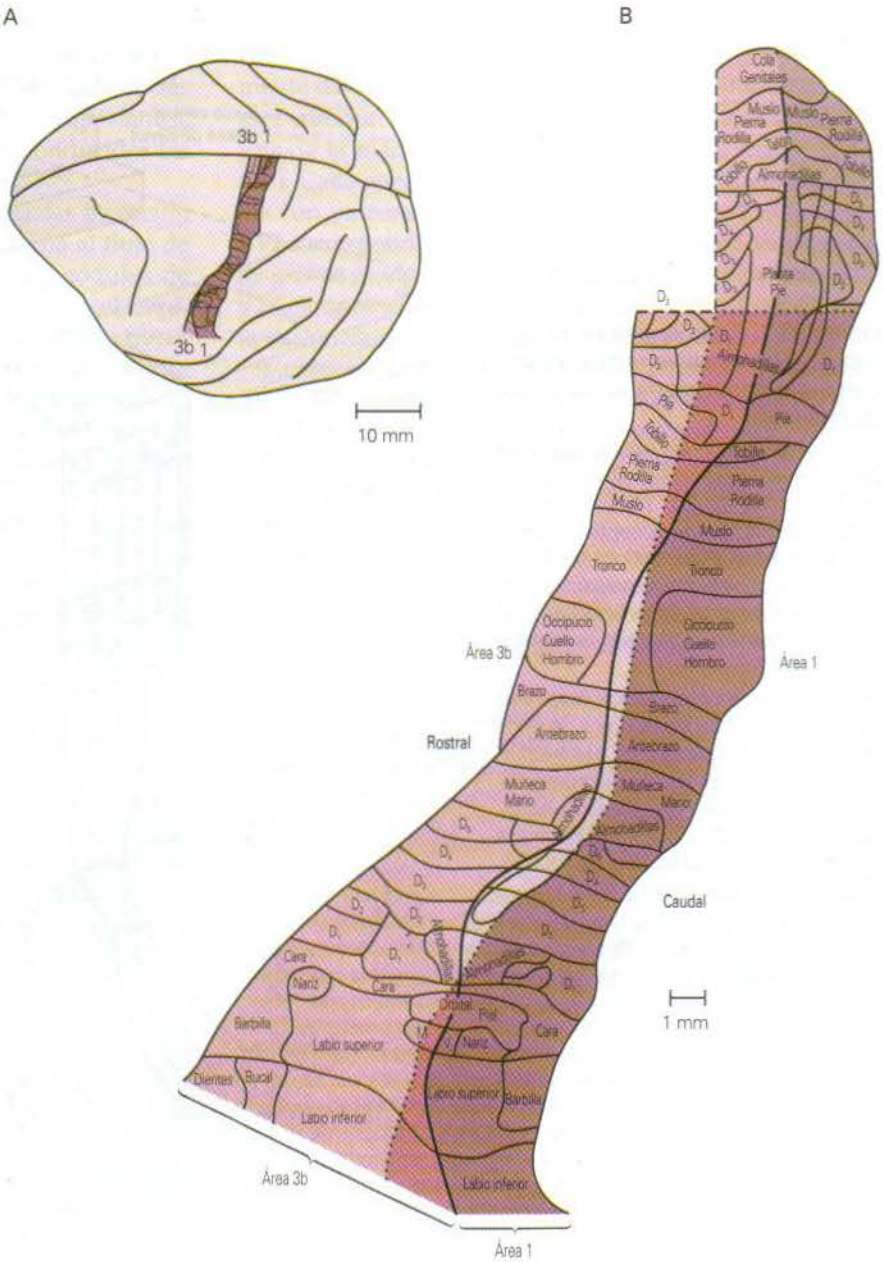


Figura 23-8. Cada una de las cuatro regiones de la corteza somatosensitiva primaria contiene un mapa completo de la superficie del cuerpo. (Adaptado de Nelson y cols., 1980.)

A. Localización de la corteza somatosensitiva primaria en el cerebro del macaco. La supuerficie del cuerpo está cartografiada en la superficie de la corteza en forma de tiras rostrocaudales dispuestas en el orden de los dermatomas espinales.

B. Vista ampliada de los mapas corporales de las áreas 3b y 1 de la corteza somatosensitiva primaria del macaco. La corteza ha sido desplegada en este diagrama a lo largo del surco central (cisura de Silvio) (**línea de puntos**, paralela al borde entre 3b y 1) y en la pared interna del hemisferio (**línea de trazos**) en el borde de la representación del pie). Los segmentos sacro y lumbar inferior están representados en la pared interna del hemisferio. Los segmentos más anteriores están dispuestos más hacia fuera; las partes más laterales de la corteza contienen la representación del cuello, la cara, la boca y la lengua. La parte más amplia del mapa cortical está dedicada a la superficie glabra de la mano y el pie; cada dedo tiene su propia representacion por separado, a lo largo de los ejes interno-externo de la corteza. Los mapas de las áreas 3b y 1 forman imágenes especulares de los ejes distal-proximal o dorsal-ventral de cada dermatoma. (M = mandíbula o maxilar inferior, V = maxila o maxilar superior.)

Cada parte del cuerpo está representada en el cerebro en proporción a su importancia relativa para la percepción sensitiva. El mapa representa la *densidad de inervación* de la piel más que el área de su superficie total. En los seres humanos, un gran número de columnas corticales recibe información de las manos, en particular de los dedos. Hay unas 100 veces más tejido cortical dedicado a un centímetro cuadrado de la piel de los dedos que a otro de la del abdomen. Asimismo, hay un gran número de neuronas corticales que reciben señales del pie y la cara. Más que cualquier otra parte del cuerpo, las manos, la cara y los pies son importantes sensores de las propiedades de los objetos, y por ello tienen la mayor densidad de receptores táctiles. Las partes proximales de las extremidades y el tronco están mucho menos inervadas y, en consecuencia, son menos las neuronas corticales que reciben impulsos de estas regiones.

En las especies inferiores, la representación de la mano en el cerebro es menor que en los primates, ya que estos animales utilizan otras partes del cuerpo para tantear el medio. Por ejemplo, los roedores utilizan los pelos del hocico para la exploración táctil en vez de las manos. La representación de los campos de los pelos del hocico en la corteza es mayor que la de la pata, y forman unas estructuras morfológicamente bien diferenciadas denominadas barriles (Recuadro 23-2).

Recuadro 23-2. La representación cortical de los pelos del hocico de los roedores es exactamente la misma de un animal a otro

En los roedores, los pelos del hocico son sus principales receptores táctiles. Por ello, la región que rodea la boca está representada más ampliamente en la corteza que las patas. Cada pelo está dotado de un nervio propio de vibrisa, con unas 100 fibras mielínicas, que se activan por movimientos de los bigotes en direcciones específicas.

La representación cortical de los pelos del hocico tiene una estructura singular. Las neuronas de la capa IV están dispuestas en unidades funcionales individuales denominadas barriles, debido a que si se corta tangencialmente la corteza, de forma paralela a su superficie, los cuerpos celulares de la capa IV tienen la forma de conjuntos de estructuras en forma de barriles alrededor de un neuropilo de axones y dendritas (Fig. 23-9). Cada barril procesa información táctil procedente sobre todo de un solo pelo del hocico. El número de barriles es el mismo que el de vibrisas en el lado contralateral de la cara, y los barriles están dispuestos según una pauta que corresponde a la topografía de los bigotes.

El hecho de que cada barril represente un grupo morfológicamente distinto de receptores táctiles lo hace útil para estudiar la plasticidad de los mapas corticales. La eliminación selectiva de vibrisas o folículos pilosos causa alteraciones de los patrones de activación neuronal tanto en los campos de los barriles de la prueba como de los adyacentes. También hay una interacción dinámica entre pelos adyacentes en las capas supragranular e infragranular de la corteza.

La morfología singular de los campos de barriles de los roedores permite a los experimentadores establecer correlaciones entre localizaciones corticales específicas con función sin tener que realizar registros electrofisiológicos directos. De esta forma pueden medirse los cambios citoquímicos, morfológicos y metabólicos relacionados con la alteración de los impulsos sensitivos.

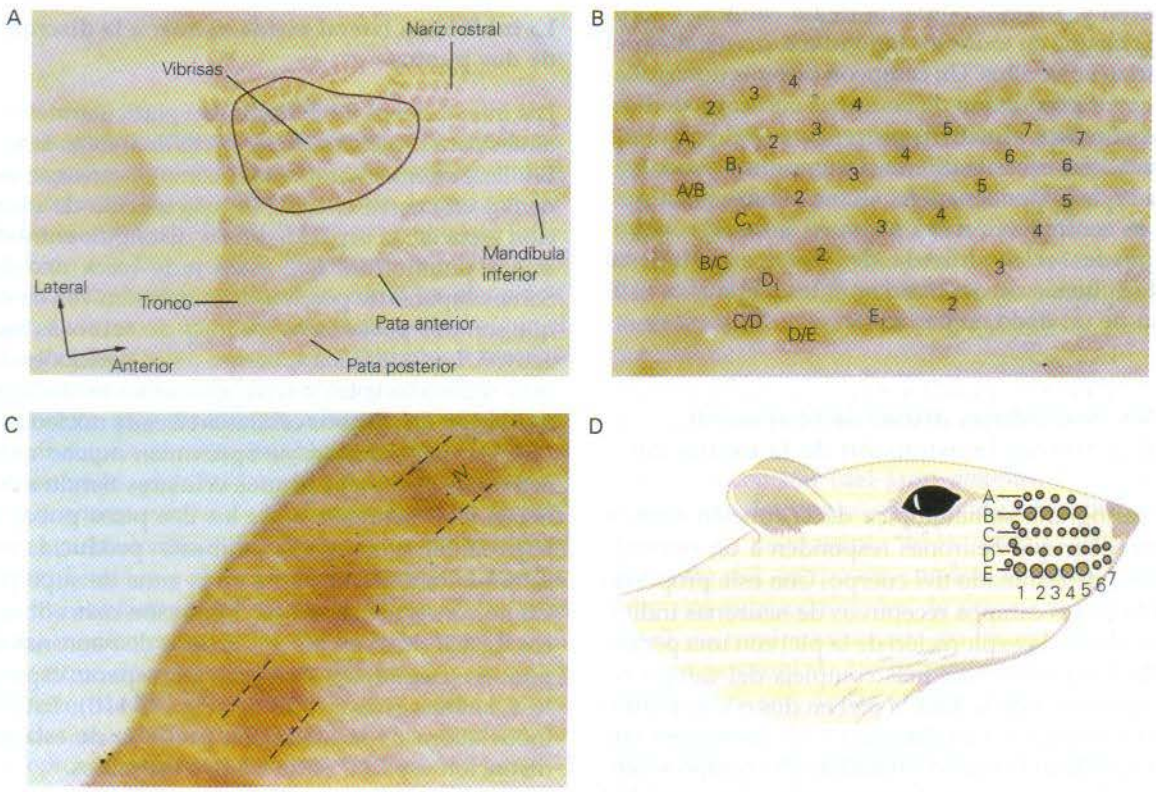


Figura 23-9. Representación de los pelos del hocico en la corteza somatosensitiva de la rata. (Adaptado de Bennett-Clarke y cols., 1997.)

A. Microfotografía de un corte horizontal a través de la capa IV de la corteza somatosensitiva de una rata joven, teñida para la serotonina. Las manchas oscuras de inmunorreacción corresponden a la representación cortical de partes específicas del cuerpo. La mayor parte del mapa cortical está dedicada a la representación de la cara (pelos del hocico, nariz y maxilar inferior).

B. Vista ampliada de la representación de los pelos del hocico. Las neuronas que reciben prolongaciones de los campos de los pelos del hocico están dispuestas en unidades circulares individuales denominadas *barriles*. Cada barril es responsable sobre todo de un solo pelo del hocico.

C. Corte frontal a través de la corteza somatosensitiva de la rata. Los barriles forman densas manchas localizadas en la capa IV de la corteza.

D. La disposición topográfica de los barriles de la corteza corresponde a la disposición espacial sobre la cara de los pelos del hocico en filas y columnas separadas.

Una consecuencia importante de la ampliación de la representación de la mano en la corteza es que el tamaño de los campos receptivos periféricos individuales de aquélla cubre un área mucho menor de piel que los campos receptivos del brazo, que son a su vez menores que los del tronco. Por ejemplo, los campos receptivos de la región de la mano pueden cubrir los extremos de uno o más dedos (Fig. 23-3), mientras que los campos receptivos del antebrazo pueden abarcar toda la superficie cubital (Fig. 23-4). Los grandes campos receptivos de las partes proximales del cuerpo (debido a su baja densidad de inervación) aumentan proporcionalmente de tamaño con cada relevo sucesivo.

Los campos receptivos corticales cambian con el uso de la mano

Una característica importante de los mapas somatotópicos es que no son fijos sino que pueden cambiar con la experiencia. Así como la disposición general entre interno o externo y superior o inferior de las columnas corticales es la misma en todos los individuos, los detalles del mapa varían entre ellos. Un campeón de tenis desarrollará una mayor proporción de neuronas corticales dedicadas a los impulsos sensitivos procedentes del brazo que un pianista, que necesita diferenciar impulsos procedentes de cada dedo por separado. Como vimos en el Capítulo 20, la configuración del mapa en animales individuales puede ser modificada de forma experimental mediante la fusión de dedos adyacentes o la mayor estimulación de un dedo en particular.

Las redes inhibidoras afinan la resolución espacial al limitar la extensión de la excitación

Para la cartografía somatotópica de la función cortical basta con saber qué neuronas responden a un estímulo en un lugar determinado del cuerpo. Con este propósito se identifican los campos receptivos de neuronas individuales mediante la exploración de la piel con una pequeña varilla. Una estructura más compleja del campo receptivo surge cuando se toca la piel en dos o más puntos de forma simultánea. La estimulación de las regiones de la piel que rodean la región excitadora del campo receptivo de una neurona cortical puede reducir la capacidad de respuesta de la neurona a un estímulo excitador debido a que los impulsos aferentes que rodean la región excitadora son inhibidores. Estas regiones del campo receptivo de una neurona cortical se llaman *contornos inhibidores*. Esta distribución espacial de la actividad excitadora e inhibidora sirve para afinar el pico de actividad dentro del cerebro.

Las respuestas inhibidoras observadas en la corteza son generadas por interneuronas de los núcleos de la columna dorsal, el núcleo posteroexterno ventral del tálamo y la misma corteza. Las interneuronas inhibidoras de los núcleos de relevo forman circuitos que tienden a limitar la extensión espacial de la excitación a través de conexiones divergentes (véase la Fig. 21-12). Los receptores periféricos del sistema somatosensitivo no son inhibidos ellos mismos (Fig. 23-10A). En el primer punto de relevo del sistema somatosensitivo, las fibras aferentes inhiben la actividad de las células de los núcleos de la columna dorsal que rodean las células que excitan (Fig. 23-10B). La inhibición generada por la actividad de los receptores más activados reduce el rendimiento de las neuronas de proyección, que son excitadas con menor intensidad. Esto permite una estrategia de «el ganador se lo lleva todo» que asegura la expresión de la más fuerte entre dos o más respuestas en competencia. Además, las neuronas con un rendimiento más activo utilizan fibras colaterales recurrentes para limitar la actividad de las neuronas adyacentes. Esta inhibición lateral aumenta aún más el contraste entre las células activas y sus vecinas (Fig. 23-10C).

La inhibición lateral puede ayudar a la discriminación de dos puntos

Las interacciones inhibidoras son particularmente importantes para la discriminación táctil fina, como la lectura de Braille. Podemos comprender cómo se consigue esto si tenemos en cuenta el ejemplo más sencillo de discriminación espacial: la capacidad para distinguir entre dos estímulos puntiformes que están muy cerca uno del otro. Somos capaces de percibir dos puntos en vez de uno porque son dos poblaciones distintas de neuronas las que se activan. Los estímulos aplicados a dos posiciones de la piel muy separadas entre sí crean gradientes excitadores de actividad en dos grupos celulares en cada núcleo de relevo.

Si los dos estímulos se aproximan mucho entre sí, la actividad de los dos grupos celulares tiende a superponerse, y la distinción entre los dos picos puede hacerse borrosa. Sin embargo, la inhibición producida por cada estímulo también se suma en la zona de superposición. Como consecuencia de esa inhibición más eficaz, los picos de actividad en los dos grupos de neuronas que responden se agudizan, de forma que separan espacialmente a ambos grupos activos (Fig. 23-11B). Esta función modeladora de la inhibición preserva de esta forma la distinción espacial entre los dos estímulos.

El detalle espacial está representado con precisión en la corteza

¿Hasta dónde se extiende esta fidelidad del estímulo sensitivo? Los estudios con patrones de puntos de Braille, o con letras en relieve tocadas por los dedos, indican que la señal transmitida a la corteza reproduce con toda fidelidad las características del estímulo codificadas por los receptores de la piel. Como hemos visto en el Capítulo 22, tanto los receptores en disco de Merkel como los corpúsculos de Meissner transmiten una imagen neviosa

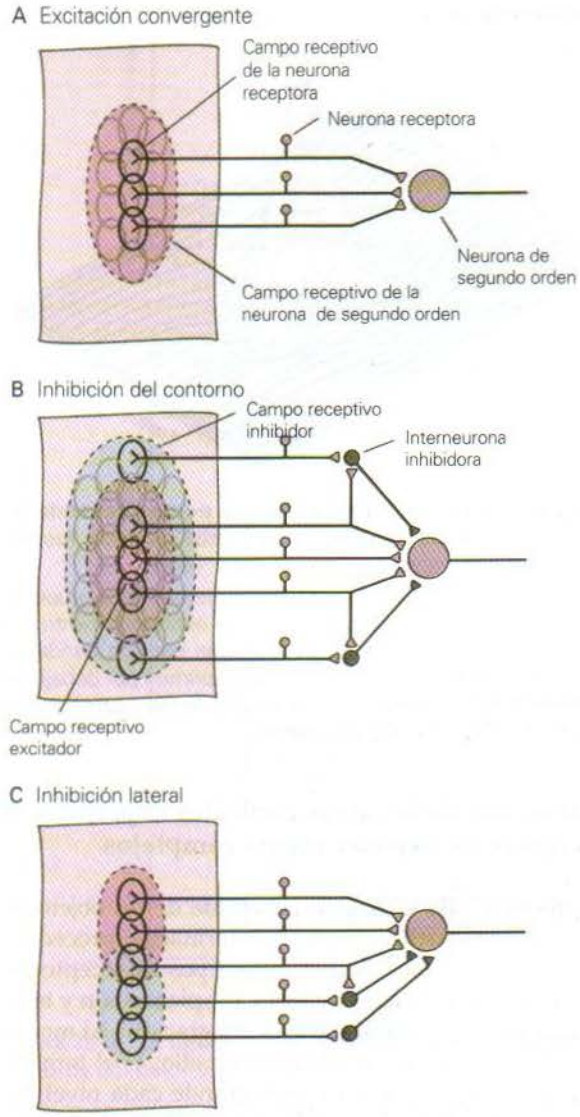


Figura 23-10. El campo receptivo de una neurona de orden superior de los núcleos de la columna dorsal tiene un patrón característico de excitación e inhibición que aumenta la resolución espacial.

A. Muchos receptores periféricos convergen en una única neurona sensitiva de segundo orden de los núcleos de la columna dorsal. Como consecuencia de ello, el campo receptivo de la neurona central está formado por los campos receptivos de todas las células presinápticas.

B. El campo receptivo de una neurona de los núcleos de la columna dorsal y de los núcleos posteriores ventrales del tálamo tiene normalmente un campo receptivo central excitador rodeado o flanqueado por una región inhibidora. La adición de interneuronas inhibidoras (**en gris**) estrecha la zona de descarga. La inhibición por alimentación anterógrada hace más nítida la representación de un estímulo puntiforme al limitar la expansión de la excitación a través de redes nerviosas convergentes. A cada lado de la región excitadora, la inhibición reduce el ritmo de descargas por debajo del nivel de reposo.

C. La distribución asimétrica de las interneuronas inhibidoras produce una inhibición lateral. En esta red esquemática, la estimulación de la parte superior del campo receptivo produce una fuerte excitación de la neurona de relevo. La estimulación de la parte más baja del campo receptivo inhibe la activación debido a que las interneuronas producen una inhibición por alimentación anterógrada. La estimulación de la zona de superposición de excitación e inhibición reduce la capacidad de respuesta de la neurona de relevo al estímulo. La inhibición lateral es particularmente importante para la detección de detalles.

fiel de esos patrones (véase la Fig. 22-8). Estas nítidas imágenes sensitivas se mantienen hasta el primer estadio del procesamiento cortical en el área 3b de la corteza somatosensitiva. Las neuronas del área 3b envían ráfagas cada vez que un segmento lineal de una letra pasa a través del campo receptivo, y todas juntas reproducen fielmente la señal de su forma (Fig. 23-12).

La representación cortical de cada letra se hace aún más nítida por la pausa en la activación cuando los bordes en movimiento salen del campo receptivo excitador y entran en el contorno inhibidor. El contraste entre las ráfagas de impulsos y los intervalos silenciosos subsiguientes permite que destaquen las letras de la ruidosa actividad del fondo.

Las neuronas del área 3b son capaces de enviar señales de la forma precisa que tienen las letras que pasan sobre el dedo debido a que sus campos receptivos son menores que las letras. Los segmentos lineales individuales que caracterizan cada letra son apreciados por separado según cruzan el campo receptivo de la neurona. La disposición espacial de las regiones estimuladas y no estimuladas se representa en la corteza en columnas de neuronas activas y silenciosas.

En estadios posteriores del procesamiento cortical, sin embargo, las respuestas son más abstractas. Por ejemplo, la actividad de las neuronas del área 1 no reproduce la forma de las letras, sino que envía en su lugar señales de las características específicas comunes a grupos de letras, como la presencia de segmentos lineales verticales u horizontales. Como algunas neuronas corticales representan los estímulos de las letras con toda fidelidad, mientras que las neuronas de un estadio posterior no lo hacen, debería ser posible determinar el paso intermedio por el cual se vuelve abstracta la representación inicial.

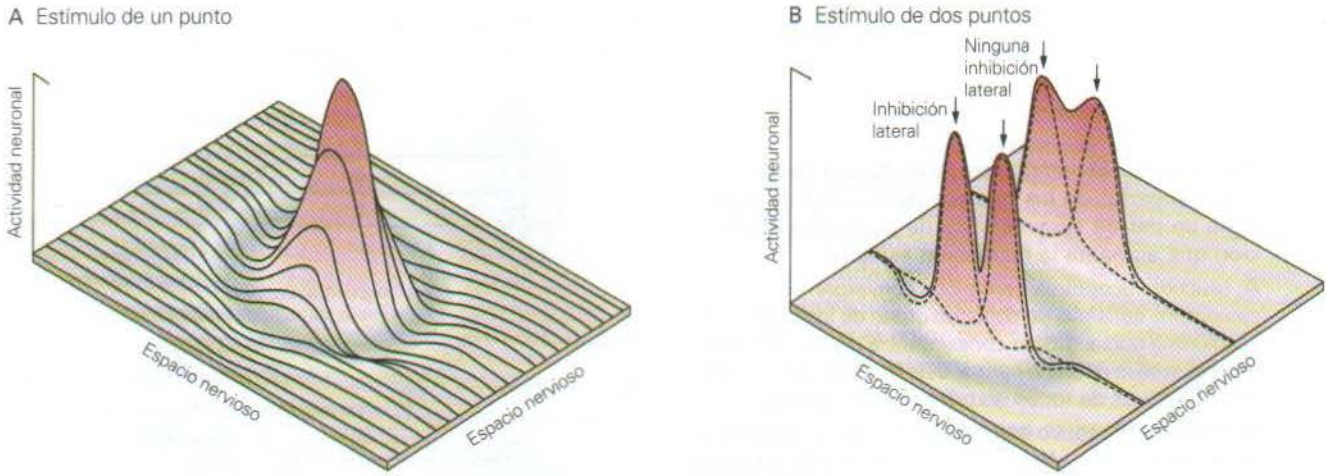


Figura 23-11. La discriminación de dos puntos depende de la separación de las señales procedentes de cada fuente. (Adaptado de Mountcastle y Darian-Smith, 1968.)

A. La estimulación de un solo punto de la piel activa un grupo de células de la corteza. La actividad máxima está en el centro de ese grupo. Estas neuronas están rodeadas por una banda de neuronas cuyos ritmos de activación se deprimen por debajo de los niveles tónicos normales por la acción de las interneuronas que forman redes laterales inhibidoras.

B. La estimulación de dos puntos adyacentes activa dos grupos de receptores,cada uno de ellos con un pico de actividad (**líneas de puntos**). Normalmente, la convergencia de los dos grupos activos en el sistema nervioso central origina un gran grupo único de aferencias no diferenciadas (todas ellas excitadoras). Sin embargo, las redes laterales inhibidoras suprimen la excitación de las neuronas situadas entre los puntos, afinando el foco central y conservando la claridad espacial del estímulo original (**línea continua**).

Las neuronas de las áreas corticales superiores son capaces de detectar rasgos complejos

Para producir una sensación coherente de un objeto, el sistema nervioso debe integrar la información procedente de un gran número de diferentes tipos de receptores, así como las modalidades de tacto, propiocepción y temperatura. ¿Cómo se consigue esta integración? Al menos son cuatro los factores implicados en ello: 1) el tamaño del campo receptivo se hace más grande cada nivel del procesamiento, de forma que finalmente todo el objeto, y no sólo un solo borde del mismo, es percibido por una neurona. 2) El perfil de actividad de la población activa de neuronas cambia por la acción de las redes inhibidoras. 3) A niveles sucesivos, el procesamiento sensitivo en las neuronas corticales individuales responde a señales más complejas. 4) Las submodalidades convergen en neuronas individuales de áreas corticales de asociación.

Ya hemos visto que las neuronas del área 3b proporcionan una representación detallada de las propiedades de un objeto individual, como una letra en relieve. Responden a una forma y a una cantidad de energía particulares en una localización específica del espacio, y todas juntas reproducen su forma. Según fluye la información desde los primeros estadios del procesamiento cortical hacia áreas de orden superior, se necesitan combinaciones específicas de estímulos o patrones de estímulos para excitar neuronas individuales. Las neuronas de las áreas 1 y 2 se ocupan de propiedades más abstractas de los estímulos táctiles que la del sitio donde se producen. Esas células ignoran muchos de los miles de detalles de un estímulo y en cambio detectan regularidades en medio de la confusión. Sus patrones de activación envían señales de rasgos como la orientación de los bordes, la dirección del movimiento a través de la piel, la curvatura de la superficie de los objetos o la disposición espacial de patrones repetidos que forma estructuras. La detección de los rasgos es un principio básico del procesamiento cortical que permite al cerebro encontrar patrones comunes a los estímulos de una clase particular.

Los experimentos realizados con animales despiertos han revelado numerosas neuronas en la corteza que deectan los rasgos de los objetos. Algunas neuronas del área 2 responden preferentemente a combinaciones específicas de receptores estimulados de forma simultánea. Estas neuronas *sensibles a la orientación* notan el ángulo de los bordes que están en contacto con la piel (Fig. 23-13A). Esta información es extremadamente importante para la reconstrucción de la forma de los objetos. Otras células son *sensibles a la dirección* y responden con vigor cuando se roza la piel en una dirección preferente, mientras que no responden cuando se hace en la dirección opuesta (Fig. 23-13B). Algunas neuronas del área 2 están incluso más especializadas, y notan el espaciado o el alineamiento de salientes de una rejilla cuando se pasa la mano sobre su superficie.

La capacidad que tiene una neurona cortical para detectar la orientación de un borde o la dirección de un movimiento se debe a la disposición espacial de las neuronas que le envían sus impulsos (Fig. 23-14). Los campos receptivos excitadores de estas neuronas se alinean a lo largo del eje de preferencia y producen una intensa res-

Figura 23-12. Las características espaciales de las letras en relieve son representadas de forma precisa por neuronas del área 3b de la corteza somatosensitiva primaria, pero no por las del área 1. (Adaptado de Phillips y cols., 1988.)

A. Diagrama de los fenómenos espaciales (véase la Fig. 22-8A) de las principales fibras táctiles aferentes de la mano: los receptores en disco de Merkel de adaptación lenta (**AL**) y los corpúsculos de Meissner de adaptación rápida (**AR**). Tanto los receptores AL como los AR codifican la forma de cada letra.

B. Diagrama de los fenómenos espaciales de las neuronas de las áreas 3b y 1 de un mono despierto. En el área 3b, los receptores de adaptación lenta (AL) continúan enviando señales de la forma de las letras, pero las neuronas de adaptación rápida (AR) son más sensibles a los bordes verticales principales. En el área 1, las neuronas AL perciben características particulares de la letra (en este caso, los componentes verticales, pero no los horizontales), mientras que la neurona AR mostrada no consigue representar la forma.

puesta excitadora cuando la orientación del estímulo coincide con la de esos campos receptivos. Además, los campos receptivos inhibidores están colocados a un lado de los excitadores, y suprimen las señales con una orientación «falsa» o que se aproximan desde una dirección «falsa».

Las proyecciones convergentes de las áreas 3a y 3b en las áreas 1 y 2 permiten a las neuronas del área 2 responder a otros rasgos complejos, como la forma de los objetos. Así como las neuronas de 3b y 1 responden sólo al tacto, y las neuronas de las áreas 3a responden sólo al sentido de posición, algunas neuronas del área 2 reciben ambos tipos de señal. Estas neuronas responden mejor cuando la mano agarra un objeto de una forma específica. Algunas de ellas responden con mayor vigor a objetos redondos que a los que tienen bordes bien evidentes, mientras que otras son activadas de forma selectiva por objetos rectangulares. Como veremos más adelante, se piensa que esta información proporciona las claves táctiles necesarias para el movimiento hábil de los dedos.

La detección de la dirección del movimiento y de otros aspectos del estímulo no es evidente en neuronas de los núcleos de la columna dorsal, del tálamo o incluso de las áreas 3a y 3b. Las neuronas detectoras de rasgos particulares que son sensibles a estímulos de dirección y orientación se encuentran en primer lugar en el área 1 y están representadas más ampliamente en el área 2, que son las áreas que se ocupan de la estereognosia (la percepción tridimensional de los objetos) y de discriminar la dirección de los movimientos de los objetos sobre la piel. Así, pues, estas propiedades complejas del estímulo no surgen de la información talámica, sino del procesamiento cortical de datos más elementales.

En la corteza parietal posterior (áreas 5 y 7) las respuestas somatosensitivas son aún más complejas y a menudo están integradas en otras modalidades sensitivas. Estas áreas corticales de asociación desempeñan una función importante en la dirección sensitiva del movimiento y están en consecuencia organizadas de forma funcional más que topográfica (Capítulo 19). Muchas neuronas del área 5 reciben datos de varias articulaciones o grupos de músculos adyacentes, que proporcionan información sobre la postura de toda la mano o el brazo, en particular cuando los monos extienden las manos para coger objetos. Otras células integran la información táctil y postural, y se activan de forma más enérgica cuando el mono coloca la mano para tomar objetos, o cuando extrae trozos de comida de un pequeño recipiente.

Las neuronas del área 7 de la corteza parietal posterior integran estímulos táctiles y visuales que se superponen en el espacio y tienen gran importancia para la coordinación entre el ojo y la mano. Responden de forma más enérgica cuando el mono puede observar su mano mientras manipula objetos de interés que cuando mira simplemente al objeto o cuando lo maneja en la oscuridad. Esas neuronas se emplean para controlar los movimien-

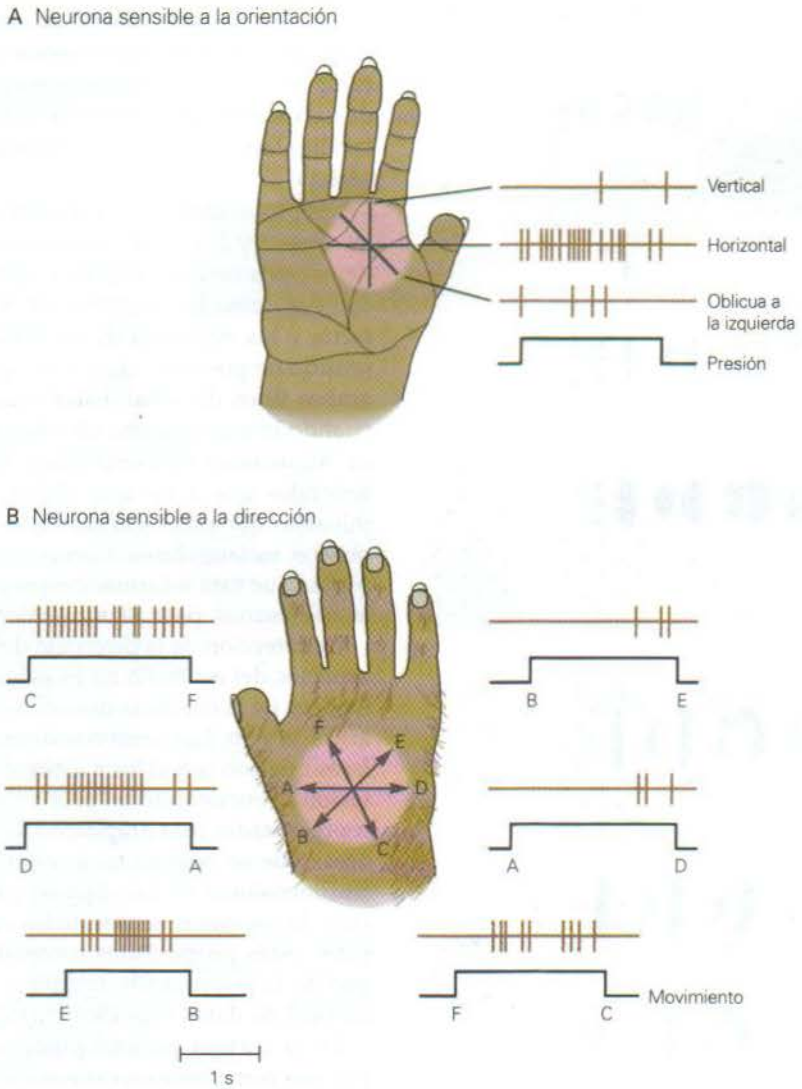


Figura 23-13. Las neuronas detectoras de rasgos del área 2 de la corteza somatosensitiva primaria responden a rasgos muy específicos de un estímulo. Los ejemplos mostrados corresponden a un macaco.

A. La neurona sensible a la orientación distingue los bordes horizontales y verticales que oprimen la palma. La neurona responde de forma enérgica cuando el borde está orientado horizontalmente, pero queda casi en silencio cuando está orientado verticalmente. Las respuestas a la orientación oblicua son más débiles que a la posición horizontal. (Adaptado de Hyvärinen y Poranen, 1978.)

B. La neurona sensible a la dirección responde con la máxima energía al movimiento a través de la mano hacia el pulgar y el índice. La neurona expresa sus respuestas más intensas al movimiento en dirección radial (de D a A y de E a B); la respuesta más débil se produce en dirección cubital (de A a D y de B a E). Las respuestas a movimientos distales hacia los dedos (de C a F) son más enérgicas que las respuestas a movimientos proximales hacia la muñeca (de F a C). El trazo debajo de cada registro celular muestra la duración del movimiento y los puntos de comienzo y término de la vía. (Adaptado de Costanzo y Gardner, 1980.)

tos de la mano guiados por la vista más que para transmitir información sensitiva detallada respecto a la posición exacta o a la intensidad del contacto.

Las características de los estímulos son procesadas en paralelo por distintas áreas de la corteza

Ya hemos visto que las características específicas de los estímulos están representadas en áreas corticales somatosensitivas distintas. Neuronas del área 3b con pequeños campos receptivos notan cuál es el dedo tocado e incluso la falange individual que toca el objeto. Neuronas del área 1 con campos receptivos de muchos dedos notan el tamaño del objeto y se activan a un ritmo mayor si son varios los dedos que lo tocan y a un ritmo menor si sólo está en contacto con él una pequeña parte del campo receptivo. Neuronas del área 2 notan aspectos incluso más complejos del objeto, como la dirección del movi-

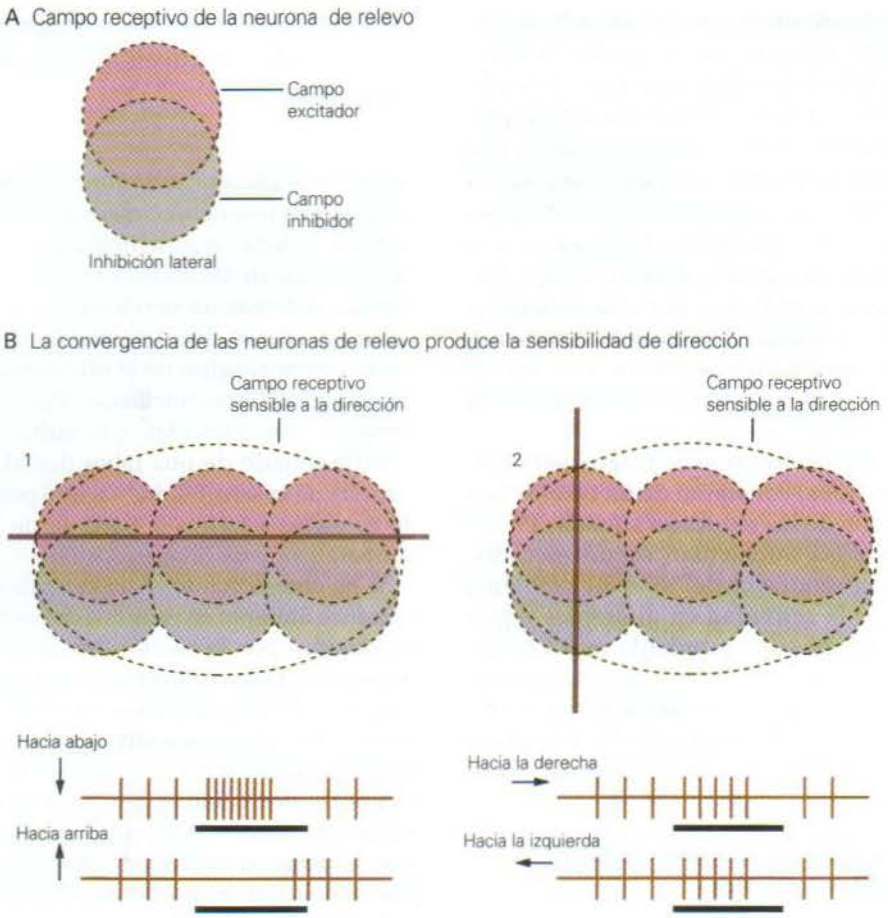


Figura 23-14. La disposición espacial de los impulsos presinápticos transmitidos a una neurona cortical determina las características específicas de un estímulo que activan esa neurona.

A. Los estímulos que se mueven a través del campo receptivo de una neurona de relevo que recibe inhibición lateral (véase la Fig. 23-10) son más eficaces cuando el campo excitador es estimulado en primer lugar, ya que las respuestas inhibidoras tienen mayor duración que las excitadoras. Los estímulos que proceden del campo excitador producen una salva de potenciales de acción seguida de inhibición según penetra el estímulo en el campo inhibidor. El movimiento en la dirección opuesta es menos eficaz porque el potencial postsináptico inhibidor de larga duración provocado por el campo inhibidor disminuye la capacidad de la célula para responder cuando el estímulo penetra en el campo excitador.

B. La convergencia de tres neuronas de relevo con la misma disposición de campos excitador e inhibidor confiere la sensibilidad de dirección a una neurona cortical. En este ejemplo, el estímulo preferido es una barra horizontal que se mueve hacia abajo. **1.** Movimiento de una barra horizontal a través del campo receptivo cortical (**línea continua** debajo del trazado de picos). El movimiento hacia abajo de la barra produce una fuerte respuesta excitadora, ya que cruza los campos excitadores de las tres neuronas de relevo de forma simultánea. El movimiento hacia arriba de la barra inhibe intensamente la activación porque entra primero en los tres campos inhibidores. La neurona responde mal al movimiento hacia arriba a través del campo excitador, debido a que la inhibición inicial dura más que el estímulo. **2.** El movimiento de una barra vertical a través del campo receptivo cortical provoca una respuesta débil porque cruza de forma simultánea los campos excitador e inhibidor de las neuronas de relevo. El movimiento a izquierda y derecha no se muestra en este ejemplo.

miento sobre la mano, la curvatura de la superficie, la orientación de los bordes o el espacio entre los salientes de las superficies con estructura. Neuronas del área 5 integran los datos táctiles de la piel con la información postural propioceptiva procedente de los dedos para codificar la forma de los objetos agarrados con la mano. Neuronas de la corteza parietal posterior integran la información táctil y propioceptiva con las propiedades visuales de los objetos tocados.

La información somatosensitiva necesaria para la estereognosia es procesada en paralelo en esas área, debido a que la palpación implica un contacto repetitivo del objeto durante varios segundos. Esa información no es transmitida simplemente punto por punto al cerebro, como

los potenciales somatosensitivos provocados tras un pequeño choque dirigido al nervio. En vez de ello, la información sensitiva táctil transmitida a áreas corticales más altas debe ser comparada con la información más reciente que se está procesando en los primeros estadios. Por tanto, la actividad que se produce de forma simultánea en diferentes áreas corticales es generada por fenómenos que suceden en diferentes momentos temporales. Las respuestas de las áreas 3a y 3b se producen 20 ms después del contacto o el movimiento, y por lo tanto reflejan estímulos del pasado inmediato. Las áreas corticales más posteriores reciben información sensitiva con mayor tiempo de latencia, y procesan estímulos presentados 30 a 100 ms antes.

¿Cómo junta el cerebro todos esos rasgos para formar una percepción (idea) coherente de un objeto? Los patrones de activación de las neuronas situadas en zonas corticales separadas interactúan según mecanismos que aún no comprendemos del todo. El problema del agrupamiento de la actividad en diferentes regiones de la corteza cerebral se ha estudiado más a fondo para la visión que para el tacto. Esos estudios del sistema visual indican que el cerebro puede agrupar los diferentes rasgos del estímulo mediante la activación sincronizada en diferentes áreas corticales.

La importancia funcional de un estímulo táctil modifica las respuestas corticales

La atención selectiva puede modificar los patrones de activación en zonas más altas del procesamiento cortical. Aunque las neuronas de S-II son activadas por letras en relieve que pasan a través de sus campos receptivos, no señalan las propiedades espaciales de las letras como lo hacen las neuronas del área 3b. En vez de ello, las respuestas neuronales en S-II dependen del contexto funcional o del estado de motivación. Por ejemplo, los ritmos de activación pueden ser alterados cambiando las letras por las que se ofrece una recompensa o distrayendo al mono con una tarea de discriminación visual o auditiva no relacionada con la prueba. Estos mismos cambios circunstanciales apenas tienen efecto sobre la información espacial transmitida por las neuronas de S-I.

La corteza S-II permite el paso al lóbulo temporal a través de la corteza de la ínsula. En un capítulo posterior veremos cómo las regiones de la parte interna del lóbulo temporal, en particular el hipocampo, son vitales para la formación de la memoria. Nosotros no almacenamos en la memoria cada indicio de información táctil que penetra en el sistema nervioso, sino tan sólo la información que tiene importancia funcional. La demostración de que los patrones de activación de las neuronas de S-II se modifican mediante la atención selectiva sugiere que S-II sirve como punto de decisión para determinar si un dato particular de información táctil será recordado o no.

Las lesiones de las áreas somatosensitivas del encéfalo producen alteraciones sensitivas específicas

La primera información sobre la función del sistema somatosensitivo se obtuvo mediante el análisis de enfermedades y lesiones traumáticas de la médula espinal. Por ejemplo, una de las consecuencias tardías de la infección sifilítica del sistema nervioso es un síndrome conocido como *tabes dorsal*, que destruye las neuronas de gran diámetro de los ganglios de la raíz dorsal y causa la degeneración de las fibras mielínicas aferentes de las columnas dorsales. Los pacientes que sufren esta degeneración como resultado de una tabes dorsal tienen graves deficiencias de la sensibilidad táctil y postural, pero a menudo es escasa en ellos la pérdida de la percepción de la temperatura y de la nocicepción.

Se ha obtenido información adicional sobre el sistema somático aferente en estudios de los defectos funcionales producidos por la sección transversal de las columnas dorsales de la médula espinal en animales de experimentación o por traumatismos en seres humanos. La lesión de las vías somatosensitivas aferentes de las columnas dorsales ocasiona un fallo crónico de ciertas discriminaciones táctiles, como la detección de la dirección del movimiento a través de la piel, la frecuencia de las vibraciones, la posición relativa de dos estímulos cutáneos y la discriminación de dos puntos. El déficit es homolateral a la lesión y se presenta en niveles situados por debajo de ella. Es interesante saber que algunas discriminaciones espaciales sencillas, como la capacidad para diferenciar el tamaño de unos objetos de prueba aplicados a la piel, pueden recuperarse tras un prolongado tratamiento de recuperación y rehabilitación. Sin embargo, la percepción de estímulos con patrones espaciotemporales complejos, como la distinción de letras dibujadas sobre la piel *(grafestesia)*, queda permanentemente dañada.

Además de las pérdidas sensitivas, las lesiones de las columnas dorsales distorsionan los movimientos naturales de la mano. Por ejemplo, los macacos con una lesión del fascículo cuneiforme presentan mayores deficiencias en el control de los movimientos finos de los dedos durante las operaciones de limpieza, rascado y manipulación de objetos. Una deficiencia similar, aunque reversible, para la ejecución de movimientos de habilidad puede producirse de forma experimental en monos mediante la inhibición farmacológica de la actividad nerviosa en el área 2 de la corteza. Si se aplica muscimol (un agonista de GABA que inhibe las células corticales) a la representación de la mano en el área 2, el mono es incapaz de asumir las posturas funcionales normales de la mano o de coordinar los dedos para coger pequeños objetos (Fig. 23-15).

Las lesiones experimentales de las diferentes áreas somáticas de la corteza también han proporcionado infor-

Figura 23-15. La coordinación de los dedos del mono queda interrumpida cuando se inhibe la transmisión sináptica en la corteza somatosensitiva. Muscimol, un agonista de GABA, es inyectado en el área 2 de Brodmann en el lado izquierdo del cerebro de un mono. Al cabo de unos minutos de la inyección, la coordinación de la mano derecha (contralateral) está gravemente desorganizada. El mono es incapaz de extraer una uva de un embudo. Se sabe que los efectos de la inyección son específicos del hemisferio inyectado porque la mano izquierda (homolateral) sigue actuando con toda normalidad. (Adaptado de Hikosaka y cols., 1985.)

mación valiosa sobre la función de diferentes áreas de Brodmann relacionadas con la sensibilidad somática. La eliminación completa de S-I (áreas 3b, 3a, 1 y 2) produce deficiencias en la sensibilidad postural y en la capacidad para discriminar tamaño, estructura y forma. La sensibilidad térmica y dolorosa no se suele abolir, pero sí se altera. Además, cuando se producen lesiones importantes en S-I surgen serias deficiencias motoras de la función de la mano.

Pequeñas lesiones de la representación cortical de la mano en el área 3b de Brodmann producen deficiencias en la discriminación de la estructura de los objetos, así como de su tamaño y forma. Las lesiones del área 1 causan un defecto en la valoración de la estructura de los objetos, mientras que las del área 2 alteran la capacidad para diferenciar el tamaño y la forma de los objetos. Esto concuerda con la idea de que el área 3b recibe información tanto de la estructura como del tamaño y la forma (el área 3b, junto con la 3a, es la meta principal de las proyecciones aferentes del núcleo posteroexterno ventral del tálamo). El área 3b se proyecta tanto al área 1 como a la 2. La proyección al área 1 tiene relación principalmente con la estructura, mientras que la del área 2 la tiene con el tamaño y la forma.

Como S-II recibe informaciones de todas las áreas de S-I, su eliminación causa un grave quebranto de la discriminación tanto de forma como de estructura, e impide a los monos aprender nuevas discriminaciones táctiles basadas en la forma de un objeto.

Por último, como hemos visto en el Capítulo 20, la lesión de la corteza parietal posterior produce anomalías sensitivomotoras complejas. Entre ellas está la incapacidad para procesar con exactitud los estímulos del campo visual contralateral o de la mitad contralateral del cuerpo. Una mala coordinación motora y una deficiente coordinación entre el ojo y la mano durante las acciones de alcance, presión y orientación con la mano llevan a la agnosia en el uso de este órgano.

Resumen

Para poder percibir la forma en que el mundo exterior actúa sobre nuestro cuerpo, el cerebro está organizado para representar el sistema sensitivo táctil de la piel. Los campos receptivos de las neuronas corticales se vuelven progresivamente más complejos con cada estadio del procesamiento de la información, de forma que extraen en cada uno de ellos características más coherentes del estímulo. Los campos receptivos corticales son mayores que los de los receptores periféricos debido a la convergencia de los datos procedentes de zonas de la piel estimuladas de forma simultánea.

Las neuronas corticales están funcionalmente organizadas en columnas, de tal suerte que las seis capas de la corteza de cualquier columna reciben información procedente de la misma localización y modalidad. Las columnas están dispuestas de forma topográfica y envían una representación precisa de la superficie externa del cuerpo a la superficie cortical. La somatotopia, o proyección ordenada de la capa sensitiva del cerebro, permite conexiones intracorticales ordenadas. Sin embargo, el mapa somatosensitivo, u homúnculo, no representa de una manera exacta la superficie del cuerpo, sino que lo hace de forma distorsionada. Los extremos de los dedos, por ejemplo, están representados por un área cortical mucho mayor que otras regiones, como la espalda. El mapa cortical representa la densidad de la inervación, de donde proviene la importancia funcional de las diferentes áreas de la piel.

La superficie del cuerpo tiene por lo menos ocho mapas nerviosos distintos en la corteza parietal, cuatro en S-I, dos en S-II y dos en la corteza parietal posterior. Cada una de las cuatro subregiones de S-I contiene su propio mapa de la superficie corporal, específico para una modalidad somatosensitiva particular. El área 3a recibe impulsos sobre todo de los receptores de la extensión muscular; el área 3b recibe impulsos receptores cutáneos; el área 1 recibe impulsos de receptores de rápida adaptación; y el área 2 contiene un mapa tanto de los receptores cutáneos como profundos. Como resultado de todo ello, estas diferentes regiones son responsables de diferentes aspectos de la sensación somática. Las áreas

3b y 1 están implicadas en la percepción de la estructura de la superficie, mientras que el área 2 es la responsable de sentir el tamaño y la forma de los objetos.

Las neuronas de las áreas 2, 5 y 7 están implicadas en los estadios posteriores del procesamiento somatosensitivo, tienen propiedades detectoras de rasgos complejos, reciben impulsos convergentes de diferentes submodalidades y tienen campos receptivos más grandes que las neuronas corticales de primer orden. Se han encontrado por lo menos cuatro tipos de células somatosensitivas de orden superior: las neuronas sensibles a la dirección, a la orientación, a la estructura y a la forma. Parece ser que el procedimiento es incluso más complicado cuando las neuronas son activadas mientras la mano manipula un objeto; estas neuronas envían proyecciones a la corteza motora para la integración sensitivomotora. Finalmente, la corteza S-I envía resultados a la corteza parietal posterior, donde se produce la integración con otros sentidos y con la extremidad opuesta, y donde se forma un cuadro completo del cuerpo.

¿Por qué hay tantas representaciones de la superficie corporal? La sensibilidad somática implica el análisis paralelo de diferentes atributos del estímulo en diferentes áreas corticales. El procesamiento paralelo en el cerebro es algo que encontraremos repetidamente en los sistemas sensitivos. No está diseñado para conseguir la multiplicación de sistemas de circuitos idénticos, sino para permitir la existencia de diferentes vías neuronales y relevos cerebrales para tratar la información sensitiva de formas ligeramente diferentes.

Esther P. Gardner
Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1-47.

Gardner EP. 1988. Somatosensory cortical mechanisms of feature detection in tactile and kinesthetic discrimination. Can J Physiol Pharmacol 66:439-454.

Hyvärinen J. 1982. *The Parietal Cortex of Monkey and Man.* Berlin: Springer-Verlag.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. Trends Neurosci 18:314-320.

Jones EG. 1986. Connectivity of the primate sensory-motor cortex. In: A Peters, EG Jones (eds). *Cerebral Cortex.* Vol. 5, *Sensory-Motor Areas and Aspects of Cortical Connectivity,* pp. 113-183. New York: Plenum.

Kaas JH, Nelson RJ, Sur M, Merzenich MM. 1981. Organization of somatosensory cortex in primates. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex: Proceedings of a Neurosciences Research Program Colloquium,* pp. 237-261. Cambridge, MA: MIT Press.

Mountcastle VB. 1995. The parietal system and some higher brain functions. Cereb Cortex 5:377-390.

Mountcastle VB. 1997. The columnar organization of the neocortex. Brain 120:701-722.

Referencias

Bennett-Clarke CA, Chiaia NL, Rhoades RW. 1997. Contributions of raphe-cortical and thalamocortical axons to the transient somatotopic pattern of serotonin immunoreactivity in rat cortex. Somatosens Mot Res 14:27-33.

Burton H, Sinclair RJ. 1994. Representation of tactile roughness in thalamus and somatosensory cortex. Can J Physiol Pharmacol 72:546-557.

Carlson M. 1980. Characteristics of sensory deficits following lesions of Brodmann's areas 1 and 2 in the postcentral gyrus of *Macaca mulatta.* Brain Res 204:424-430.

Carlson M. 1984. Development of tactile discrimination capacity in *Macaca mulatta.* III. Effects of total removal of primary somatic sensory cortex (SmI) in infants and juveniles. Brain Res 318:103-117.

Costanzo RM, Gardner EP. 1980. A quantitative analysis of responses of direction-sensitive neurons in somatosensory cortex of awake monkeys. J Neurophysiol 43: 1319-1341.

Darian-Smith I, Goodwin A, Sugitani M, Heywood J. 1984. The tangible features of textured surfaces: their representation in the monkey's somatosensory cortex. In: G Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Dynamic Aspects of Neocortical Function,* pp. 475-500. New York: Wiley.

DiCarlo JJ, Johnson KO, Hsaio SS. 1998. Structure of receptive fields in area 3b of primary somatosensory cortex in the alert monkey. J Neurosci 18:2626-2645.

Favorov O, Kelly DG. 1994. Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates. I. Development of afferent connections. Cereb Cortex 4:408-427.

Favorov O, Kelly DG. 1994. Minicolumnar organization within somatosensory cortical segregates. II. Emergent functional properties. Cereb Cortex 4:428-442.

Favorov O, Whitsel BL. 1988. Spatial organization of the peripheral input to area 1 cell columns. I. The detection of «segregates.» Brain Res Rev 472:25-42.

Freund H-J. 1996. Disturbances of motor behavior after parietal lobe lesions in the human. In: 0 Franzen, R Johansson and L Terenius (eds). *Somesthesis and the Neurobiology of the Somatosensovy Cortex,* pp. 331-338. Basel: Birkauser Verlag.

Gardner EP, Hämäläinen HA, Palmer CI, Warren S. 1989. Touching the outside world: representation of motion and direction within primary somatosensory cortex. In: JS Lund (ed). *Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies,* pp. 49-66. New York: Oxford Univ. Press.

Gardner EP, Ro JY, Debowy D, Ghosh S, 1999. Facilitation of neuronal activity in somatosensory and posterior perietal cortex during prehension. Exp Brain Res 127:(In press).

Hikosaka O, Tanaka M, Sakamoto M, Iwamura Y. 1985. Deficits in manipulative behaviors induced by local injec-

tions of muscimol in the first somatosensorv cortex of the conscious monkey. Brain Res 325:375-380.

Hsiao SS, O'Shaunessy DM, Johnson KO. 1993. Effects of selective attention on spatial form processing in monkey primary and secondary somatosensory cortex. J Neurophysiol 70:444-447.

Hyvärinen J, Poranen A. 1978. Movement-sensitive and direction and orientation-selective cutaneous receptive fields in the hand area of the post-central gyrus in monkeys. J Physiol (Lond) 283:523-537.

Iwamura Y, Iriki A, Tanaka M. 1994. Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. Nature 369:554-556.

Iwamura Y, Tanaka M. 1991. Organization of the first somatosensory cortex for manipulation of objects: an analysis of behavioral changes induced by muscimol injection into identified cortical loci of awake monkeys. In: O Franzen, J Westman (eds). *Information Processing in the Somatosensory System*, pp. 371-380. London: Macmillan.

Iwamura Y, Tanaka M, Sakamoto M, Hikosaka 0.1985. Comparison of the hand and finger representation in areas 3, 1, and 2 of the monkey somatosensory cortex. In: M Rowe, WD Willis Jr. (eds). *Development, Organization, and Processing in Somatosensory Pathways*, pp. 239-245. New York: Liss.

Johansson RS, Edin BB. 1993. Predictive feed-forward sensory control during grasping and manipulation in man. Biomed Res 14 (Suppl. 4):95-106.

Johnson KO, Hsiao SS, Twombly IA. 1995. Neural mechanisms of tactile form recognition. In: MS Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences*, pp. 253-267. Cambridge: MIT Press.

Jones EG. 1981. Anatomy of cerebral cortex: columnar input-output relations. In: FO Schmitt, FG Worden, G Adelman, SG Dennis (eds). *The Organization of the Cerebral Cortex*, pp. 199-235. Cambridge, MA: MIT Press.

Jones EG, Friedman DP. 1982. Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. J Neurophysiol 48:521-544.

Juliano SL, Hand PJ, Whitsel BL. 1981. Patterns of increased metabolic activity in somatosensory cortex of monkeys, *Macaca fascicularis*, subjected to controlled cutaneous stimulation: a 2-deoxyglucose study. J Neurophysiol 46:1260-1284.

Leinonen L, Hyvärinen J, Nyman G, Linnankowski I. 1979. Functional properties of neurons in lateral part of associative area 7 in awake monkeys. Exp Brain Res 34:299-320.

Leonard CM, Glendinning DS, Wilfong T, Cooper BY, Vierck CJ Jr. 1992. Alterations of natural hand movements after interruption of fasciculus cuneatus in the macaque. Somatosen Motor Res 9:75-89.

Milner AD, Goodale MA. 1995. *The Visual Brain in Action*. Oxford: Oxford Univ. Press.

Mountcastle VB. 1978. An organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed svstem. In: GM Edelman, VB Mountcastle (eds). *The Mindful Brain*, pp. 7-50. Cambridge, MA: MIT Press.

Mountcastle VB, Powell TPS. 1959. Neural mechanisms subserving cutaneous sensibility, with special reference to the role of afferent inhibition in sensory perception and discrimination. Bull Johns Hopkins Hosp 105:201-232.

Mountcastle VB, Darian-Smith I. 1968. Neural mechanisms in somesthesia. In: VB Mountcastle (ed). *Medical Physiology*, 12th ed., 2:1372-1423. St. Louis: Mosby.

Murray EA, Mishkin M. 1984. Relative contributions of SII and area 5 to tactile discrimination in monkeys. Behav Brain Res 11:67-83.

Nelson RJ, Sur M, Felleman DJ, Kaas JH. 1980. Representa tions of the body surface in postcentral parietal cortex of *Macaca fasciculavis*. J Comp Neurol 192:611-643.

Nicolelis MA, Baccala LA, Lin RC, Chapin JK. 1995. Sensorimotor encoding by synchronous neural ensemble activity at multiple levels of the somatosensory system. Science 268:1353-1358.

Phillips JR, Johnson KO, Hsiao SS. 1988. Spatial pattern representation and transformation in monkev somatosensory cortex. Proc Natl Acad Sci U S A 85:1317-1321.

Pons TP. 1991. A cortical pathway important for tactual object recognition in macaques. In: O Franzen, J Westman (eds). *Information Processing in the Somatosensovy System*, pp. 233-244. London: Macmillan.

Pons TP, Garraghty PE, Mishkin M. 1992. Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. J Neurophysiol 68:518-527.

Recanzone GH, Merzenich MM, Jenkins WM, Grajski KA, Dinse HR. 1992. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b of owl monkeys trained in a frequency discrimination task. J Neurophysiol 67:1031-1056.

Roland PE. 1993. *Brain Activation*. New York: Wiley-Liss.

Sakata H, Taira M, Murata A, Mine S. 1995. Neural mechanisms of visual guidance of hand action in the parietal cortex of the monkey. Cereb Cortex 5:429-438.

Sur M, Merzenich M, Kaas JH. 1980. Magnification, receptive-field area, and «hypercolumn» size in areas 3b and 1 of somatosensory cortex in owl monkeys. J Neurophysiol 44:295-311.

Sur M, Wall JT, Kaas JH. 1984. Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys. J Neurophysiol 51:724-744.

Warren S, Hämäläinen HA, Gardner EP. 1986. Objective classification of motion- and direction-sensitive neurons in primary somatosensory cortex of awake monkeys. J Neurophysiol 56:598-622.

Welker E, Van der Loos H. 1986. Quantitative correlation between barrel-field size and the sensorv innervation of the whiskerpad: a comparative study in six strains of mice bred for different patterns of mystacial vibrissae. J Neurosci 6:3355-3373.

Woolsey TA, Van der Loos H. 1970. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain Res 17:205-242.

24

La percepción del dolor

Los estímulos nocivos activan los nociceptores

Las fibras nociceptivas aferentes terminan en las neuronas del asta posterior de la médula espinal

Las fibras nociceptivas aferentes utilizan el glutamato y los neuropéptidos como neurotransmisores

El origen de la hiperalgesia es tanto central como periférico

Los cambios de la sensibilidad nociceptora forman la base de la hiperalgesia primaria

La hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior forma la base de la hiperalgesia mediada por vía central

La información nociceptiva es transmitida desde la médula espinal hasta el tálamo y la corteza cerebral a través de cinco vías ascendentes

Los núcleos del tálamo transmiten la información aferente a la corteza cerebral

La corteza cerebral contribuye al procesamiento del dolor

El dolor puede ser controlado por mecanismos centrales

El equilibrio de la actividad de las fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas primarias puede regular el dolor: teoría del control regulado

La estimulación eléctrica directa del encéfalo produce analgesia

La analgesia inducida por opiáceos sigue las mismas vías que la producida por estimulación

Los péptidos opioides contribuyen al sistema endógeno de control del dolor

Los péptidos opioides endógenos y sus receptores están localizados en puntos esenciales del sistema regulador del dolor

La activación de los receptores opioides por la morfina controla el dolor

La tolerancia y la adicción a los opioides son fenómenos distintos

El estrés induce analgesia mediante mecanismos opioides y no opioides

Resumen

LAS SENSACIONES A LAS QUE DAMOS EL NOMBRE DE DOLOR —pinchazos, quemazón, dolorimiento, picaduras y dolor sordo— son las modalidades sensitivas más características de todas. El dolor es, por supuesto, una submodalidad de sensaciones somáticas como las del tacto, la presión y la posición, y tiene una importante función protectora, ya que nos avisa de una lesión que debe ser evitada o tratada. Cuando un niño que padece una insensibilidad congénita al dolor sufre lesiones graves, puede no darse cuenta de ello y sufrir secuelas permanentes. Al contrario de otras submodalidades somáticas, y también al contrario de la vista, el oído y el olfato, el dolor tiene una cualidad urgente y primitiva, que es la responsable del aspecto afectivo y emocional de su percepción. Más aún, la intensidad con la que se siente el dolor se ve afectada por condiciones circunstanciales, y el mismo estímulo puede producir respuestas diferentes en distintos individuos en condiciones similares.

El dolor es una percepción que consiste en una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada con una lesión tisular presente o posible. Aunque el dolor está mediado por el sistema nervioso, es importante, tanto desde el punto de vista clínico como experimental, establecer una distinción entre aquél y los mecanismos nerviosos de la nocicepción, es decir, de la respuesta a una lesión tisular percibida o real. Algunos tejidos tienen receptores sensitivos especializados, denominados *nociceptores*, que son activados por estímulos nocivos en los tejidos periféricos. Sin embargo, la nocicepción no conduce necesariamente a una experiencia dolorosa. Por eso, la relación entre la nocicepción y la percepción de dolor nos

proporciona otro ejemplo del principio que ya hemos mencionado en capítulos anteriores: el de que la percepción es un producto de la abstracción y elaboración por parte del cerebro de una información sensitiva.

La naturaleza sumamente individual y subjetiva del dolor es uno de los factores que dificultan su definición y su tratamiento clínico. No hay «estímulos dolorosos», es decir, estímulos que desencadenen invariablemente una percepción dolorosa en todas las personas. Por ejemplo, muchos soldados heridos no sienten ningún dolor hasta que son retirados del campo de batalla y se encuentran seguros. De forma similar, los deportistas a menudo no detectan sus lesiones hasta que han terminado la prueba deportiva.

El dolor puede ser persistente o crónico. El primero caracteriza a muchas enfermedades y es la razón principal por la que un paciente acude al médico, mientras que el dolor crónico parece no tener ningún propósito útil y tan sólo sirve para hacer miserable la vida del paciente. Los dolores persistentes pueden dividirse en dos amplias clases, los nociceptivos y los neuropáticos. Los *dolores nociceptivos* son el resultado de la activación directa de nociceptores en la piel o los tejidos blandos en respuesta a una lesión tisular, y por lo general aparecen como acompañantes de una inflamación. Los esguinces y las distensiones musculares producen formas leves de dolor nociceptivo, mientras que el dolor de la artritis o de un tumor que invade los tejidos blandos es mucho más intenso.

Los *dolores neuropáticos* se deben a la lesión directa de los nervios del sistema nervioso periférico o central, y a menudo producen una sensación de quemadura o de descarga eléctrica. Los dolores neuropáticos comprenden los síndromes de distrofia simpática refleja y de neuralgia posherpética, que es un dolor agudo que se presenta en algunos pacientes tras un ataque de herpes zóster o «culebrilla». El dolor del miembro fantasma puede surgir tras una amputación traumática o quirúrgica de una extremidad (véase el Capítulo 20). La anestesia dolorosa, literalmente dolor en ausencia de sensación, sigue a veces a la sección transversal terapéutica de un nervio sensitivo (p. ej., los nervios de la raíz dorsal) realizada para intentar bloquear un dolor crónico.

En este capítulo estudiaremos los fenómenos nerviosos básicos que constituyen la base de la percepción del dolor, así como algunos estados dolorosos anormales que son clínicamente importantes.

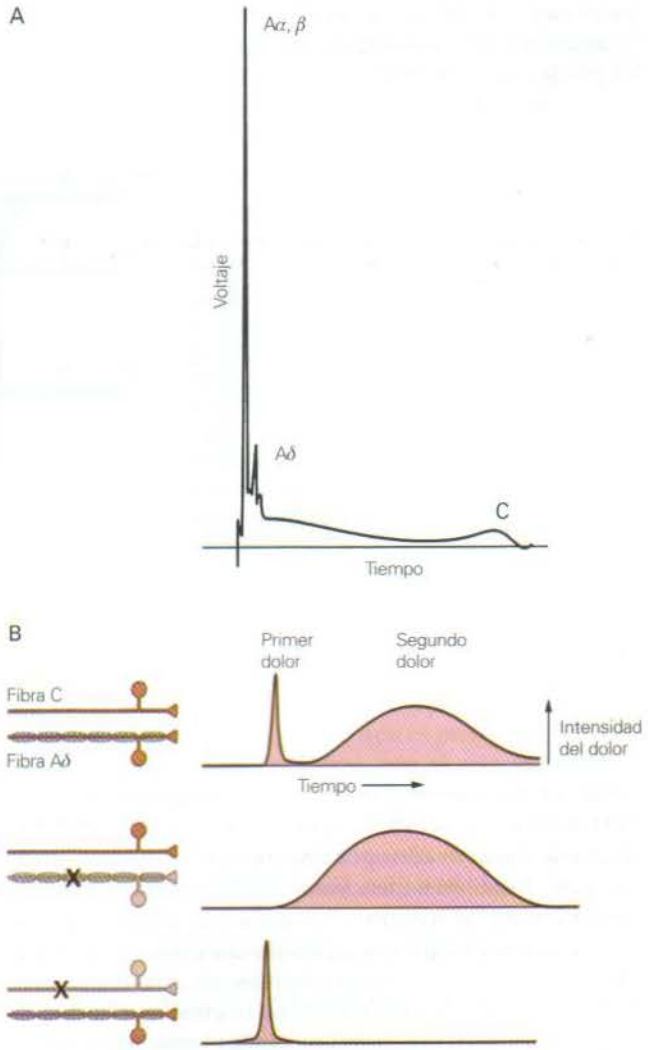


Figura 24-1. La propagación de los potenciales de acción por las fibras sensitivas origina la percepción de dolor. (Modificado de Fields, 1987).

A. El registro eléctrico de un nervio completo muestra un potencial de acción compuesto que representa la suma de los potenciales de acción de todos los axones que componen el nervio. Incluso aunque éste contiene sobre todo axones no mielínicos, las mayores deflexiones del voltaje se producen por el número relativamente pequeño de axones mielínicos presentes. Esto es debido a que los potenciales de acción en la población de axones de conducción más lenta aparecen dispersos en el tiempo, y a que la corriente extracelular generada por un potencial de acción en un axón no mielínico es menor que la generada en axones mielínicos.

B. El primero y el segundo dolor son transmitidos por dos axones aferentes primarios diferentes. El primer dolor queda abolido por el bloqueo selectivo de axones Aδ mielínicos **(parte media)** y el segundo dolor por el bloqueo de las fibras C **(parte inferior)**.

Los estímulos nocivos activan los nociceptores

Los estímulos dolorosos de la piel o el tejido subcutáneo, como las articulaciones o los músculos, activan varias clases de terminales de nociceptores, que son las terminaciones periféricas de neuronas sensitivas primarias cuyos cuerpos celulares se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal y del trigémino. Aquí distinguiremos entre tres clases principales de nociceptores —térmicos, mecánicos y polimodales— así como una clase denominada nociceptores silentes.

Los *nociceptores térmicos* son activados por temperaturas extremas (> 45 °C o < 5 °C). Estas formaciones tienen

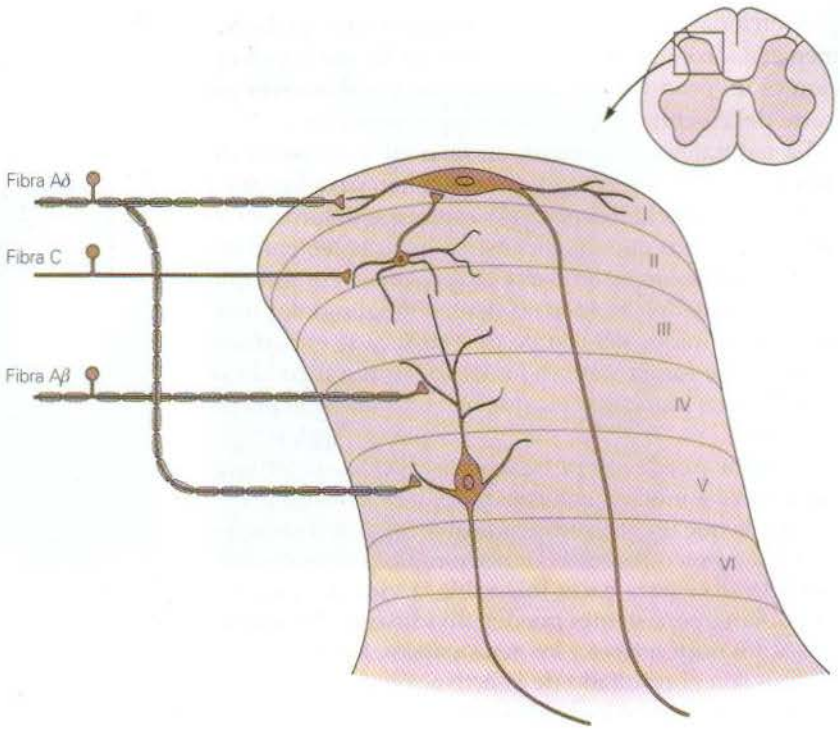


Figura 24-2. Las fibras nociceptivas aferentes terminan en neuronas de proyección del asta posterior de la médula espinal. Las neuronas de proyección de la lámina I reciben estímulos directos de fibras aferentes nociceptivas (Aδ) mielínicas y estímulos indirectos de fibras aferentes nociceptivas (C) no mielínicas por la vía de las interneuronas del pedúnculo de la lámina II. Las neuronas de la lámina V son sobre todo del tipo de gama dinámica ancha. Reciben estímulos de umbral bajo de las fibras mielínicas de diámetro grande (Aβ) de los mecanorreceptores, así como estímulos tanto directos como indirectos de las fibras aferentes nociceptivas (Aδ y C). En esta figura, la neurona de la lámina V envía una dendrita a la lámina IV, donde es contactada por el terminal de una fibra aferente primaria Aβ. Una dendrita de la lámina III que surge de una célula de la lámina V es contactada por el terminal axónico de una interneurona de la lámina II. (Adaptado de Fields, 1987.)

fibras Aδ finamente mielínicas y de pequeño diámetro que conducen las señales a unos 5-30 m/s. Los *nociceptores mecánicos* son activados por una presión intensa aplicada a la piel. También tienen fibras Aδ finamente mielínicas que conducen las señales a 5-30 m/s. Los *nociceptores polimodales* son activados por estímulos mecánicos, químicos o térmicos (tanto fríos como calientes) de gran intensidad. Estos nociceptores tiene fibras C no mielínicas y de pequeño diámetro que conducen las señales lentamente, por lo general a velocidades inferiores a 1.0 m/s (Fig. 24-1A).

Estas tres clases de nociceptores están ampliamente diseminadas por la piel y los tejidos profundos, y a menudo actúan juntas. Por ejemplo, cuando uno se da un martillazo en el pulgar, se siente inmediatamente un «primer» dolor agudo, que va seguido de un «segundo» dolor más prolongado, a veces del tipo de una quemadura (Fig. 24-1B). El dolor agudo y rápido es transmitido por fibras Aδ que llevan la información de los nociceptores térmicos y mecánicos; el dolor lento y sordo es transmitido por fibras C que son activadas por nociceptores polimodales.

Las vísceras contienen nociceptores silentes. Normalmente, estos receptores no son activados por una estimulación nociva, si bien su umbral de activación disminuye considerablemente con la inflamación y diversas agresiones químicas. Por tanto, la activación de los nociceptores silentes puede contribuir al desarrollo de hiperalgesia secundaria y sensibilización central, dos síndromes que se exponen más adelante en este capítulo.

Al contrario de los receptores somatosensitivos especializados para el tacto y la presión, la mayoría de los nociceptores son terminaciones nerviosas desnudas. El mecanismo por el cual los estímulos nocivos despolarizan terminaciones sensitivas desnudas y generan potenciales de acción es desconocido. Se piensa que la membrana de los nociceptores contiene proteínas que convierten la energía térmica, mecánica o química de los estímulos nocivos en un potencial eléctrico despolarizante. Una de esas proteínas es el receptor de la capsaicina, que es el ingrediente activo de las pimientas muy fuertes. El receptor de la capsaicina, o el vanilloide, se encuentra exclusivamente en nociceptores aferentes primarios e interviene como mediador en las acciones dolorosas de la capsaicina. Es importante señalar que ese receptor también responde a estímulos calientes nocivos, lo que sugiere que es, además, un transductor de ese tipo de estímulos.

Muchos factores, además del nivel de actividad de las fibras Aδ y C, determinan la localización, la intensidad y la calidad del dolor. Mientras que la percepción del tacto o la presión es constante cuando se estimulan eléctricamente los receptores de tacto-presión, la activación de un mismo nociceptor puede inducir diferentes sensaciones. Esto puede demostrarse con un sencillo experimento en el que se coloca un manguito de esfigmomanómetro alrededor del brazo y se mantiene inflado por encima de la presión sistólica durante unos 30 minutos. Esto produce una anoxia temporal y bloquea la conducción en las fibras Aα y Aβ de diámetro grande; las fibras C siguen siendo capaces de conducir los potenciales de acción y responden a la estimulación nociva. El bloqueo de la conducción se produce porque las fibras Aα y Aβ tienen una demanda metabólica superior a la de las fibras C y, por ello, los grandes axones motores dejan de conducir im-

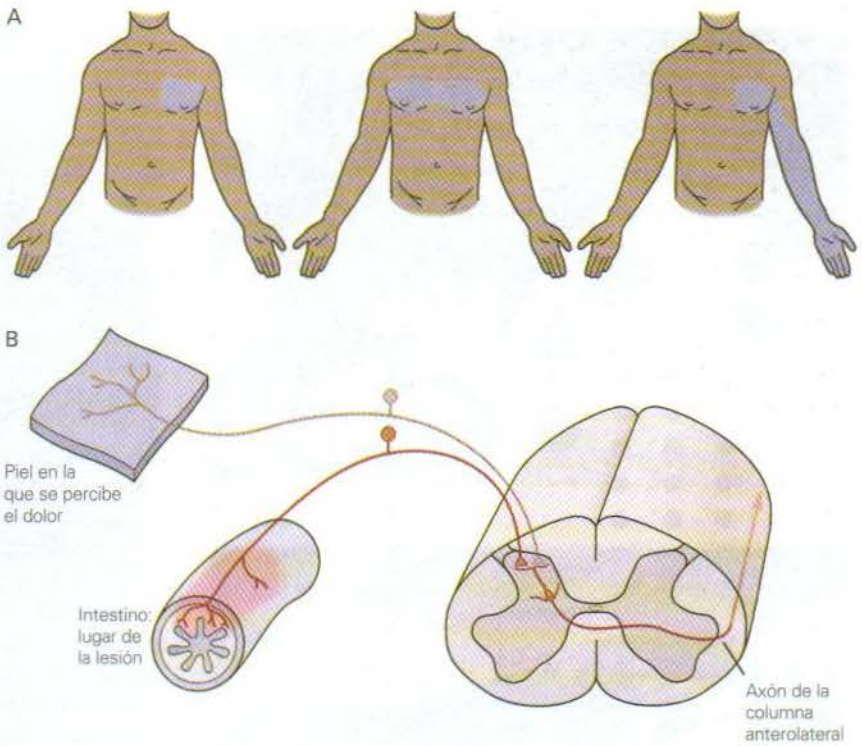


Figura 24-3. Las señales procedentes de los nociceptores de las vísceras pueden sentirse como dolor en alguna otra parte del cuerpo. La fuente del dolor puede preverse fácilmente a partir del lugar del dolor referido.

A. El infarto de miocardio y la angina de pecho pueden experimentarse como un dolor profundo referido al pecho y el brazo izquierdo. (Según Teodori y Galletti, 1962.)

B. La convergencia de fibras aferentes viscerales y somáticas puede explicar el dolor referido. Según esta hipótesis, fibras nociceptivas aferentes de las vísceras y fibras aferentes procedentes de áreas somáticas específicas de la periferia convergen en las mismas neuronas de proyección del asta posterior. El encéfalo no tiene modo de reconocer la fuente real del estímulo nocivo e identifica erróneamente la sensación con la estructura periférica. (Adaptado de Fields, 1987.)

pulsos y el brazo queda paralizado. Además, no hay ninguna sensibilidad táctil, vibratoria o artrocinética, debido a que la conducción a lo largo de las fibras sensitivas Aβ que se proyectan al sistema de columna dorsal-lemnisco interno queda bloqueada. En ausencia de conducción por las fibras Aα y Aβ, la percepción del dolor no es normal. Por ejemplo, no es posible distinguir entre un estímulo producido por un pinchazo con un alfiler, un pellizco o la aplicación de un trozo de hielo, de forma que ahora todos esos estímulos, normalmente diferentes, producen un dolor quemante.

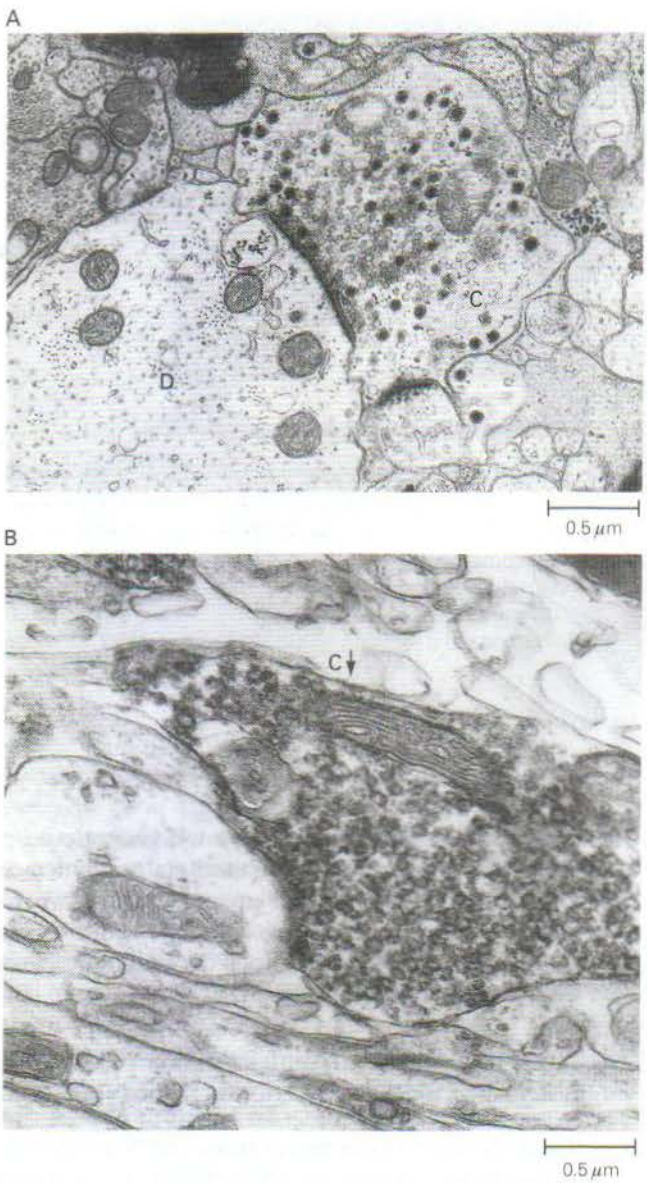
Este experimento muestra que las fibras Aβ de diámetro grande contribuyen a la percepción normal de la calidad del estímulo, incluso si no responden directamente a los estímulos nocivos. La actividad en los sistemas de fibras de diámetro grande no sólo modifica la percepción del dolor, sino que también la atenúa. Por ello, el movimiento reflejo de sacudida de la mano cuando uno se quema estimula realmente las fibras aferentes de diámetro grande que pueden atenuar el dolor.

Aunque la percepción del dolor suele variar entre las distintas personas y en diferentes contextos, los estados de dolor anormal pueden ser diagnosticados de manera fiable. En situaciones patológicas, la activación de los nociceptores puede llevar a dos tipos de estados dolorosos anormales: la alodinia y la hiperalgesia. En la *alodinia*, el dolor resulta de estímulos que normalmente son inocuos; un ligero roce sobre la piel quemada por el sol, el movimiento de las articulaciones en pacientes con artritis reumatoide, incluso el levantarse de la cama por la mañana tras un trabajo enérgico (sobre todo cuando no se está en forma). Los pacientes con alodinia no sienten un dolor constante; en ausencia de un estímulo no hay dolor. En cambio, los pacientes con *hiperalgesia*, que es una respuesta excesiva a estímulos nocivos, a menudo perciben dolores de forma espontánea.

Las fibras nociceptivas aferentes terminan en las neuronas del asta posterior de la médula espinal

Las fibras aferentes nociceptivas terminan de forma predominante en el asta posterior de la médula espinal. Esta asta puede subdividirse en seis capas (láminas) distintas según las características citológicas de las neuronas que residen en ellas (Fig. 24-2). Las clases de neuronas aferentes primarias que transportan distintas modalidades terminan en láminas diferentes del asta posterior. Así, pues, existe una íntima correspondencia entre la organización funcional y anatómica de esas neuronas.

Las neuronas nociceptivas están localizadas en la parte superficial del asta posterior, en la capa marginal (también llamada lámina I) y en la sustancia gelatinosa (lámina II). La mayoría de ellas recibe señales sinápticas directas de las fibras Aδ y C. Muchas de las neuronas de la capa marginal (lámina I) responden exclusivamente a la estimulación nociva (y por ello reciben el nombre de *neuronas específicas de la nocicepción*) y se proyectan a los centros cerebrales superiores. Algunas neuronas de esta capa, denominadas *neuronas de gama dinámica ancha*, responden de manera gradual a estímulos mecánicos noci-



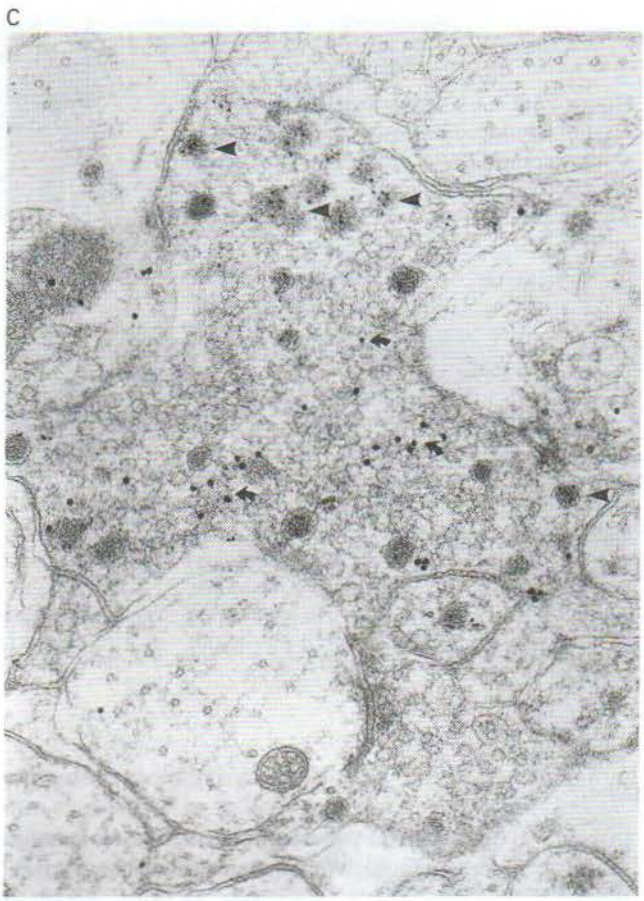


Figura 24-4. Microfotografías electrónicas de las sinapsis formadas por neuronas nociceptivas primarias con neuronas de la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal.

A. Sinapsis del terminal de una fibra aferente C sobre la dendrita (**D**) de una neurona del asta dorsal. Dos clases de vesículas sinápticas del terminal aferente primario contienen transmisores diferentes. Las pequeñas vesículas translúcidas a los electrones contienen glutamato, mientras que las grandes vesículas de parte interna densa contienen neuropéptidos. (Cedido amablemente por H. J. Ralston, III.)

B. Localización de la sustancia P en el terminal de una fibra C aferente (**flecha**) del asta posterior. El producto de la inmunorreacción, denso para los electrones, está confinado en las grandes vesículas de núcleo denso. (Cedido amablemente por S. P. Hunt.)

C. Terminales oscuros festoneados de la lámina II del asta posterior marcados doblemente por sueros antiglutamato (grandes partículas doradas) y anti-sustancia P (pequeñas partículas doradas). La inmunorreactividad al glutamato está diseminada por el axoplasma. La inmunorreactividad a la sustancia P se encuentra sobre todo en las grandes vesículas granulares (**flechas**), pero no todas las VGG están marcadas (**puntas de flecha**). (Cedido amablemente por A. Rustioni.)

vos y no nocivos. La sustancia gelatinosa (lámina II) está formada casi exclusivamente por interneuronas (tanto excitadoras como inhibidoras), algunas de las cuales responden sólo a las señales nociceptivas, mientras que otras lo hacen también a estímulos no nocivos.

Las láminas III y IV están localizadas en la parte anterior de la sustancia gelatinosa y contienen neuronas que reciben señales monosinápticas de las fibras Aβ. Estas neuronas responden de forma predominante a estímulos no nocivos y tienen campos receptivos muy restringidos que están organizados de forma topográfica. La lámina V contiene sobre todo neuronas de gama dinámica ancha que se proyectan en el tronco cefálico y en algunas regiones del tálamo. Estas neuronas reciben señales monosinápticas de las fibras Aβ y Aδ (Fig. 24-2). También reciben señales de las fibras C, ya sea directamente sobre sus dendritas, que se extienden dorsalmente a la zona superficial del asta posterior, o indirectamente a través de interneuronas

excitadoras que reciben a su vez las señales directamente de las fibras C. Muchas neuronas de la lámina V también reciben señales nociceptivas de estructuras viscerales.

La convergencia de estímulos nociceptivos somáticos y viscerales en las neuronas de la lámina V puede explicar el «dolor referido», que es una situación en la cual el dolor producido por la lesión de una estructura visceral se extiende de forma previsible a otras áreas de la superficie corporal. Por ejemplo, los pacientes con infarto de miocardio se quejan con frecuencia de dolor no sólo en el pecho sino también en el brazo izquierdo. Una explicación de este fenómeno sería que una sola neurona de proyección recibe señales de ambas regiones (Fig. 24-3). Como consecuencia de ello, los centros superiores no pueden discriminar el lugar de origen de la señal y atribuyen de forma incorrecta el dolor a la piel, quizá porque la señal cutánea predomina normalmente. Otra posible razón del dolor referido sería la ramificación de los axones de las neuronas sensitivas periféricas, pero es probable que esto no explique más que una minoría de casos, ya que las fibras aferentes aisladas raras veces inervan un sitio visceral y otro cutáneo remoto.

Las neuronas de la lámina VI reciben señales de fibras aferentes de gran diámetro procedentes de músculos y articulaciones que responden a la manipulación no nociva de las articulaciones. Estas neuronas no parecen contribuir a la transmisión de mensajes nociceptivos. Por último, neuronas de las láminas anteriores del asta dorsal, la VII y la VIII, muchas de las cuales responden a estímulos nocivos, tienen propiedades de respuesta más compleja debido a que las señales nociceptivas dirigidas a las neuronas de la lámina VII son polisinápticas. Además, aunque la mayoría de las neuronas del asta posterior reciben señales tan sólo de un lado del cuerpo, muchas de la lámina VII responden a estímulos procedentes del lado contrario. Así, las neuronas de la lámina VII, a través de sus conexiones con la formación reticular del tronco encefálico, pueden contribuir a la naturaleza difusa de muchas situaciones dolorosas.

Las fibras nociceptivas aferentes utilizan el glutamato y los neuropéptidos como neurotransmisores

La transmisión sináptica entre nociceptores y neuronas del asta posterior está mediada por neurotransmisores químicos liberados por las terminaciones nerviosas sensitivas centrales. El principal neurotransmisor excitador liberado por las fibras Aδ y C, así como por fibras aferentes no nociceptivas, es el aminoácido glutamato. La liberación de glutamato por los terminales sensitivos provoca potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del asta dorsal al activar los receptores de tipo AMPA (véase el Capítulo 12).

Las fibras aferentes primarias de las neuronas nociceptivas también desencadenan potenciales postsinápticos excitadores en las neuronas del asta posterior mediante la liberación de transmisores peptídicos. Los terminales aferentes primarios de pequeño diámetro del asta posterior contienen *tanto* pequeñas vesículas sinápticas traslúcidas a los electrones que almacenan glutamato *como* grandes vesículas de núcleo denso que almacenan neuropéptidos (Figs. 24-4 y 24-5). De los muchos neuropéptidos presentes en las neuronas sensitivas nociceptivas, la sustancia P es la que se ha estudiado con más detalle. La sustancia P es liberada por células C en respuesta a una lesión tisular o a una intensa estimulación de los nervios periféricos.

El glutamato y los neuropéptidos son liberados conjuntamente por los terminales aferentes primarios, y provocan acciones fisiológicas diferentes en las neuronas postsinápticas, pero ellos mismos actúan de forma coordinada para regular las propiedades de activación de las neuronas postsinápticas. Los neuropéptidos, incluida la sustancia P, parecen potenciar y prolongar la acción del glutamato.

La gama de acciones de las dos clases de transmisores también puede diferir. Las del glutamato liberado por los terminales sensitivos están confinadas a las neuronas postsinápticas situadas en la vecindad de la terminal sináptica como resultado de una recaptación eficiente de aminoácidos en las células gliales o en los terminales nerviosos. En contraste con ello, los neuropéptidos liberados por los terminales sensitivos pueden difundirse a considerables distancias a partir de su lugar de liberación, debido a que no existe un mecanismo específico de recaptación. Así, la liberación de neuropéptidos por una sola fibra aferente probablemente influirá en muchas neuronas postsinápticas del asta posterior. Esta característica, junto con el hecho de que los niveles de péptidos están aumentados de forma significativa en situaciones de dolor persistente, sugiere que las acciones de aquéllos contribuyen tanto a la excitabilidad de las neuronas del asta posterior como al carácter no localizado de muchos estados dolorosos.

El origen de la hiperalgesia es tanto central como periférico

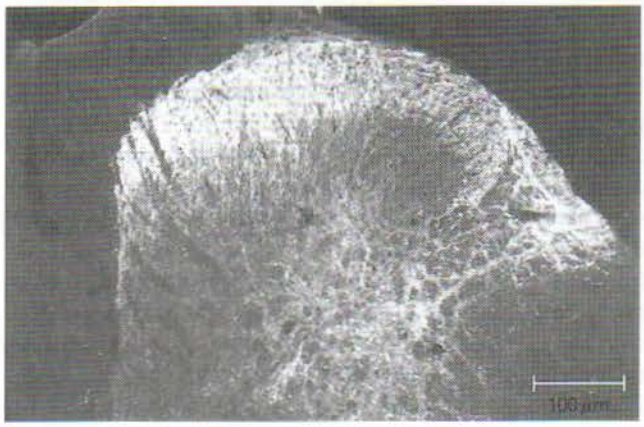
Los cambios de la sensibilidad nociceptora forman la base de la hiperalgesia primaria

Tras la aplicación repetida de estímulos mecánicos nocivos, los nociceptores cercanos que no responden previamente a los estímulos mecánicos acaban por hacerlo, fenómeno conocido como *sensibilización* (Fig. 24-6). Se piensa que este mecanismo está mediado por un *reflejo axónico*, similar a la expansión de la vasodilatación en la vecindad de una región localizada con una lesión cutánea (como se verá más adelante).

La sensibilización de nociceptores tras una lesión o una inflamación se debe a la liberación de diversas sustancias químicas por las células y los tejidos lesionados en las cercanías de la lesión. Esas sustancias son bradicinina, histamina, prostaglandinas, leucotrienos, acetilcolina (ACh), serotonina y sustancia P (Cuadro 24-1). Cada

A Sustancia P

B Encefalina



C Receptor de la sustancia P

D Receptor de μ-opioides

Figura 24-5. Localización de péptidos y receptores en la parte superficial del asta posterior de la médula espinal.

A. La sustancia P se concentra en los terminales aferentes primarios localizados en la parte superficial del asta posterior.

B. La encefalina se localiza en interneuronas concentradas en la parte superficial del asta posterior, en la misma región que los terminales aferentes que contienen sustancia P. (**A** y **B**, cedidos amablemente por S. P. Hunt.)

C. La inmunorreactividad al receptor de la sustancia P se localiza en la parte superficial del asta posterior.

D. Los receptores μ-opioides para encefalinas y otros opioides están también localizados en la parte superficial del asta posterior. (**C** y **D**, cedidos amablemente por A. Basbaum.)

una de ellas se origina en un grupo de células diferentes, pero todas ellas actúan rebajando el umbral para la activación de los nociceptores. Algunas, sin embargo, también activan los nociceptores. Por ejemplo, la liberación de histamina por las células cebadas lesionadas en respuesta a una lesión tisular activan nociceptores polimodales (Fig. 24-7).

El ATP, la ACh y la serotonina son liberados por células endoteliales y plaquetas lesionadas, y actúan solos o en combinación para sensibilizar nociceptores por la vía de *otras* sustancias químicas, como las prostaglandinas y la bradicinina. La prostaglandina E_2 es un metabolito del ácido araquidónico y se genera por la enzima ciclooxigenasa liberada por células lesionadas. El ácido acetilsalicílico y otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos son eficaces para controlar el dolor porque bloquean la enzima ciclooxigenasa, evitando de esa manera la síntesis de prostaglandinas. El péptido bradicinina es una de las sustancias productoras de dolor más activas. Esta gran actividad es probablemente el resultado de dos acciones diferentes. En primer lugar, la bradicinina activa de forma directa ambos nociceptores, los Aδ y C; en segundo lugar, aumenta la síntesis y la liberación de las prostaglandinas de las células adyacentes.

Las neuronas nociceptivas primarias regulan su medio químico a través de mediadores químicos que son sintetizados en el cuerpo celular (Capítulos 4 y 5) y transportados a continuación al terminal periférico, donde son almacenados y liberados cuando se despolariza aquél. Por ejemplo, la lesión provoca que se liberen dos péptidos neuroactivos, la sustancia P y un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, en las terminaciones sensitivas nociceptivas. Estos dos péptidos contribuyen a la diseminación del edema al actuar directamente sobre las vénulas para producir vasodilatación. También contribuyen a la hiperalgesia al hacer que las células cebadas liberen histamina, lo que disminuye el umbral de activación de los nociceptores.

Los signos cardinales de la inflamación son el calor, el enrojecimiento *(rubor)* y la hinchazón *(tumor)*. La aplica-

ción local de sustancia P puede reproducir todos esos síntomas. El calor y el enrojecimiento obedecen a la dilatación de los vasos sanguíneos periféricos, mientras que la hinchazón se debe a extravasación plasmática, proceso por el cual se escapan proteínas y células de las vénulas poscapilares, acompañadas de líquido. Como la inflamación está mediada por la actividad nerviosa, se la conoce como *inflamación neurógena*. Los antagonistas no peptídicos de la sustancia P pueden bloquear por completo la inflamación neurógena en los seres humanos, lo que constituye un ejemplo de cómo la comprensión de los mecanismos básicos de la nocicepción puede tener aplicaciones clínicas.

La hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior forma la base de la hiperalgesia mediada por vía central

En circunstancias de lesión grave y persistente, las fibras C se activan de forma repetida y la respuesta de las neuronas del asta posterior aumenta progresivamente. Este fenómeno, conocido como de «dar cuerda», depende de la liberación del transmisor excitador, el glutamato, por las fibras C, y de la apertura consiguiente de los canales iónicos postsinápticos regulados por el receptor de glutamato de tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Por lo tanto, el bloqueo de la actividad del receptor de tipo NMDA puede bloquear el proceso de dar cuerda. La estimulación nociva puede ocasionar, en consecuencia, cambios a largo plazo en las neuronas del asta posterior de manera similar a la potenciación a largo plazo, proceso por el cual se producen cambios a largo plazo en la transmisión sináptica del hipocampo y otras regiones del cerebro (véase el Capítulo 63). Los receptores de glutamato de tipo NMDA también intervienen en la producción de la hiperexcitabilidad de las neuronas del asta posterior que sigue a la lesión tisular. Este fenómeno recibe el nombre de *sensibilización central*, para distinguirlo de la sensibilización que tiene lugar en la terminación periférica de las neuronas sensitivas por la vía de la activación de la cascada del ácido araquidónico.

Estos cambios a largo plazo de la excitabilidad de las neuronas del asta posterior constituyen una memoria de las señales de la fibra C. En respuesta a estímulos nocivos periféricos, las neuronas del asta posterior muestran una inducción de genes precoces inmediatos que codifican factores de transcripción como el *c-fos*. También hay una regulación al alza en la expresión de neuropéptidos y neurotransmisores y de sus receptores, que probablemente modifica las propiedades fisiológicas de estas neuronas.

Las alteraciones de las propiedades bioquímicas y la excitabilidad de las neuronas del asta posterior pueden causar dolor espontáneo y disminuir el umbral para la producción de dolor. Esto es evidente en el fenómeno espectacular del dolor del miembro fantasma, es decir, de una sensación persistente de dolor que parece originarse en la región de un miembro amputado. Hasta hace poco, la amputación de los miembros se realizaba con anestesia general para eliminar la conciencia y el recuerdo de la intervención. Sin embargo, la médula espinal también «experimenta» la agresión de la operación quirúrgica, debido a que la sensibilización central sigue produciéndose con anestesia general. Por eso, ahora, para prevenir la sensibilización se completa la anestesia general con la administración raquídea directa de una sustan-

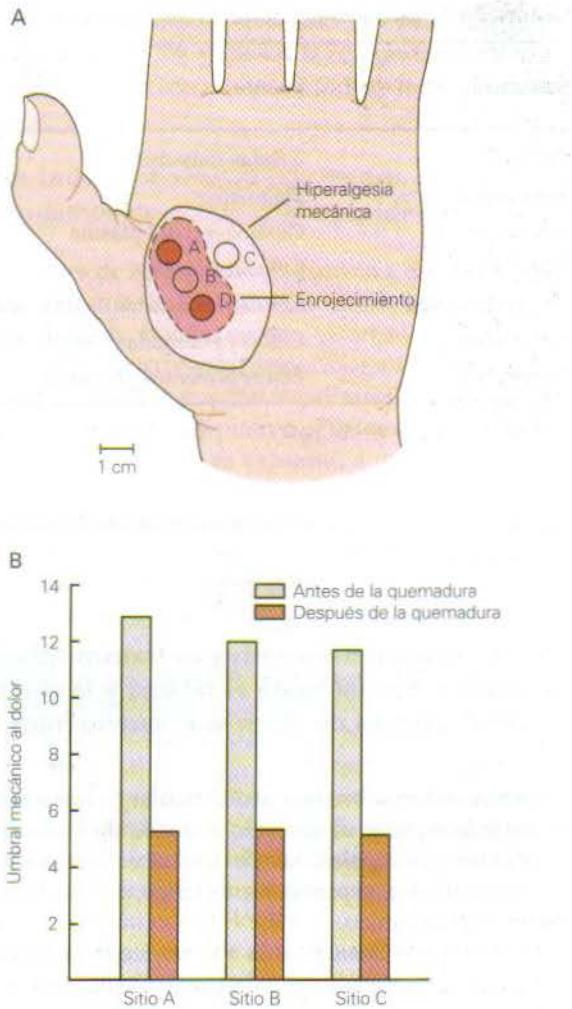


Figura 24-6. Las lesiones térmicas pueden sensibilizar nociceptores. Las quemaduras de la zona glabra de la mano producen hiperalgesia tanto primaria como secundaria a estímulos mecánicos, pero sólo primaria a los térmicos. (Reproducido con autorización de Raja y cols., 1984.)

A. Se registraron los umbrales mecánicos en los sitios A, B y C, antes y después de quemaduras en A y D. Las quemaduras consistían en estímulos de 53 °C durante 30 segundos en ambos sitios. La figura muestra las zonas de enrojecimiento y de hiperalgesia mecánica debido a las quemaduras en uno de los individuos del experimento. En todos, el área de hiperalgesia era mayor que la de enrojecimiento. La hiperalgesia estaba presente incluso después de desaparecer el enrojecimiento.

B. Umbrales mecánicos medios para el dolor, antes y después de las quemaduras, en siete individuos. Como puede verse, disminuyen de forma significativa después de la quemadura.

Cuadro 24-1. Sustancias naturales que activan o sensibilizan los nociceptores[1]

Sustancia	Fuente	Enzima implicada en la síntesis	Efecto sobre las fibras aferentes primarias
Potasio	Células dañadas		Activación
Serotonina	Plaquetas	Triptofanohidroxilasa	Activación
Bradicinina	Cininógeno del plasma	Calicreína	Activación
Histamina	Células cebadas		Activación
Prostaglandinas	Células lesionadas —ácido araquinódico	Ciclooxigenasa	Sensibilización
Leucotrienos	Células lesionadas —ácido araquidónico	5-Lipooxigenasa	Sensibilización
Sustancia P	Fibras aferentes primarias		Sensibilización

[1] Modificado de Fields, 1987.

cia analgésica o con la infiltración local de anestésicos en el lugar de la lesión.

La información nociceptiva es transmitida desde la médula espinal hasta el tálamo y la corteza cerebral a través de cinco vías ascendentes

La información sobre una lesión tisular es transmitida de la médula espinal al encéfalo a través de cinco vías ascendentes principales: las de los haces espinotalámico, espinorreticular, espinomesencefálico, cervicotalámico y espinohipotalámico.

El *haz espinotalámico* es la vía nociceptiva ascendente más destacada de la médula espinal. Comprende los axones de las neuronas específicas de la nocicepción y de gama dinámica ancha de las láminas I y V-VII del asta posterior (Fig. 24-8). Estos axones se proyectan al lado contralateral de la médula espinal y ascienden a la sustancia blanca anteroexterna, para terminar en el tálamo. La estimulación eléctrica del haz espinotalámico provoca dolor, mientras que las lesiones de éste (conseguidas mediante una intervención conocida como cordotomía anteroexterna) inducen considerables reducciones de la sensibilidad dolorosa en el lado opuesto al de la lesión medular.

El *haz espinorreticular* está formado por los axones de las neuronas de las láminas VII y VIII. Asciende por el cuadrante anteroexterno de la médula espinal y termina tanto en la formación reticular como en el tálamo. En contraste con el haz espinotalámico, muchos de sus axones no cruzan la línea media.

El *haz espinomesencefálico* comprende los axones de las neuronas de las láminas I y V. Se proyecta al cuadrante anteroexterno de la médula espinal hasta la formación reticular del mesencéfalo y la sustancia gris que rodea el acueducto, y por la vía del haz espinoparabraquial se proyecta a los núcleos parabraquiales. A su vez, las neuronas de estos núcleos parabraquiales se proyectan al núcleo amigdalino, que es un componente principal del sistema límbico, o sea, del sistema nervioso implicado en las emociones (véase el Capítulo 50). Por eso, se piensa que el haz espinomesencefálico contribuye al componente afectivo del dolor. Muchos de los axones de esa vía se dirigen a la parte dorsal del funículo externo y no al cuadrante anteroexterno. Por lo tanto, si estas fibras son respetadas en las intervenciones quirúrgicas diseñadas para aliviar el dolor, como la cordotomía anteroexterna, el dolor puede persistir o reproducirse.

El *haz cervicotalámico* surge de neuronas del núcleo cervical externo, localizado en la sustancia blanca externa de los dos segmentos cervicales superiores de la médula espinal. El núcleo cervical externo recibe señales de las neuronas nociceptivas de las láminas III y IV. La mayoría de los axones del haz cervicotalámico cruza la línea media y asciende por el lemnisco medio del tronco encefálico a los núcleos del mesencéfalo y los núcleos externos ventroposteriores y posteromediales del tálamo. Algunos axones de las láminas III y IV se proyectan a través de las columnas dorsales de la médula espinal (junto con los axones de fibras aferentes primarias mielínicas de diámetro grande) y terminan en los núcleos cuneiforme y grácil del bulbo raquídeo.

El *haz espinohipotalámico* comprende los axones de las neuronas de las láminas I, V y VIII. Se dirige directamente a los centros de control autónomo supraespinal, y se piensa que activan respuestas neuroendocrinas y cardiovasculares complejas.

Los núcleos del tálamo transmiten la información aferente a la corteza cerebral

Varios núcleos del tálamo procesan la información nociceptiva. Dos de ellos son particularmente importantes: los grupos nucleares externo e interno. El *grupo nuclear externo* del tálamo comprende el núcleo interno ventroposterior, el externo ventroposterior y el posterior. Estos núcleos reciben señales a través del *haz espinotalámico*, sobre todo de las neuronas específicas de la nocicepción y de gama dinámica ancha de las láminas I y V del asta

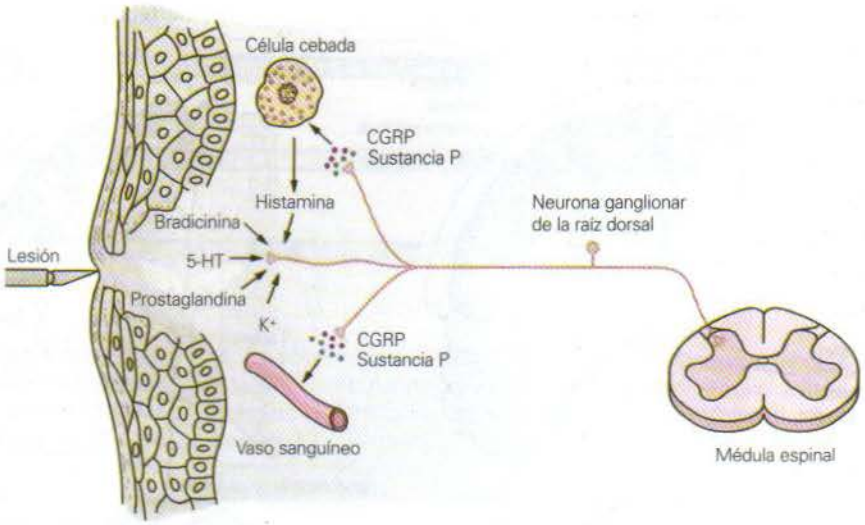


Figura 24-7. Los mediadores químicos pueden sensibilizar y a veces activar los nociceptores. La lesión o la alteración tisular libera bradicinina y prostaglandinas, que activan o sensibilizan los nociceptores. Su activación induce la liberación de sustancia P y CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina). La sustancia P actúa sobre las células cebadas en las cercanías de las terminaciones sensitivas para provocar la desgranulación y la liberación de histamina, que excita directamente los nociceptores. La sustancia P produce una extravasación de plasma, y el CGRP causa dilatación de los vasos sanguíneos periféricos; el edema que resulta de ello induce una liberación adicional de bradicinina. (Véase el Cuadro 24-1 para una lista de las sustancias químicas que actúan sobre los nociceptores.) (Adaptado de Lembeck y Gamse, 1982, y Fields, 1987.)

posterior de la médula espinal. Las neuronas de estos núcleos tienen campos receptivos pequeños, como las neuronas medulares que envían prolongaciones hacia ellos. El tálamo externo puede estar por ello implicado en la mediación de la información sobre la localización de una lesión, información que por lo general lleva a su interpretación como dolor agudo.

La lesión del haz espinotalámico y de sus lugares de destino causa un dolor intenso denominado *dolor central*. Por ejemplo, un infarto de una pequeña región de la parte ventroposteroexterna del tálamo puede producir el síndrome talámico (Dejerine-Roussy). Los pacientes con este síndrome a menudo experimentan un dolor quemante espontáneo y otras sensaciones anormales *(disestesia)* en regiones del cuerpo donde los estímulos nocivos no causan normalmente ningún dolor. Además, en ciertos estados dolorosos crónicos, la estimulación eléctrica del tálamo ocasiona un dolor intenso. En un caso llamativo, un paciente sufrió una reactivación de sus sensaciones de angina de pecho mediante la estimulación eléctrica del tálamo. El relato del paciente era tan realista que el anestesista pensó que estaba sufriendo un ataque cardíaco. Estas observaciones subrayan que existe un cambio de los circuitos talámicos y corticales en situaciones de dolor crónico (Recuadro 24-1). Por ello, los pacientes que han experimentado un dolor persistente debido a una lesión tienen cerebros funcionalmente diferentes de los de aquellos que no lo han experimentado.

El *grupo nuclear interno* del tálamo comprende el núcleo externo central del tálamo y el complejo intralaminar. Sus estímulos principales proceden de neuronas de las láminas VII y VIII del asta posterior. La vía al tálamo interno es la primera proyección espinotalámica que aparece en la evolución de los mamíferos, y por ese motivo se la conoce como *haz paleoespinotalámico*. También recibe el nombre de haz espinorreticulotalámico, porque incluye señales polisinápticas a través de la formación reticular del tronco encefálico. La proyección del tálamo externo a los núcleos externo e interno ventroposteriores está sobre todo desarrollada en los primates, y por ello se la conoce como *haz neoespinotalámico*. Muchas neuronas del tálamo interno responden de forma óptima a estímulos nocivos, pero también envían amplias proyecciones a los ganglios basales y a muchas áreas corticales diferentes. Por ello no sólo les concierne la información nociceptiva del procesamiento, sino también los estímulos que activan un sistema de activación inespecífico.

La corteza cerebral contribuye al procesamiento del dolor

Hasta hace poco, la mayor parte de la investigación sobre el procesamiento central del dolor estaba centrada en el tálamo. Sin embargo, el dolor es una percepción compleja que está influida por experiencias anteriores y por el contexto dentro del cual se produce el estímulo nocivo. Las neuronas de varias regiones de la corteza cerebral responden de forma selectiva a las señales nociceptivas. Algunas de estas neuronas están localizadas en la corteza somatosensitiva y tienen campos receptivos pequeños. Por ello, puede que no contribuyan al dolor difuso que caracteriza a muchos estados clínicos dolorosos.

Los estudios en los seres humanos con tomografía de emisión de positrones (PET) también indican que las otras dos regiones de la corteza, la circunvolución del cuerpo calloso y la corteza insular, están implicadas en la respuesta a la nocicepción (Recuadro 24-1). La circunvolución del cuerpo calloso forma parte del sistema límbico, y se cree que está implicada en el procesamiento del componente emocional del dolor (Capítulo 50). La corteza insular recibe proyecciones directas de los núcleos talámicos internos y de los núcleos talámicos ventral y pos-

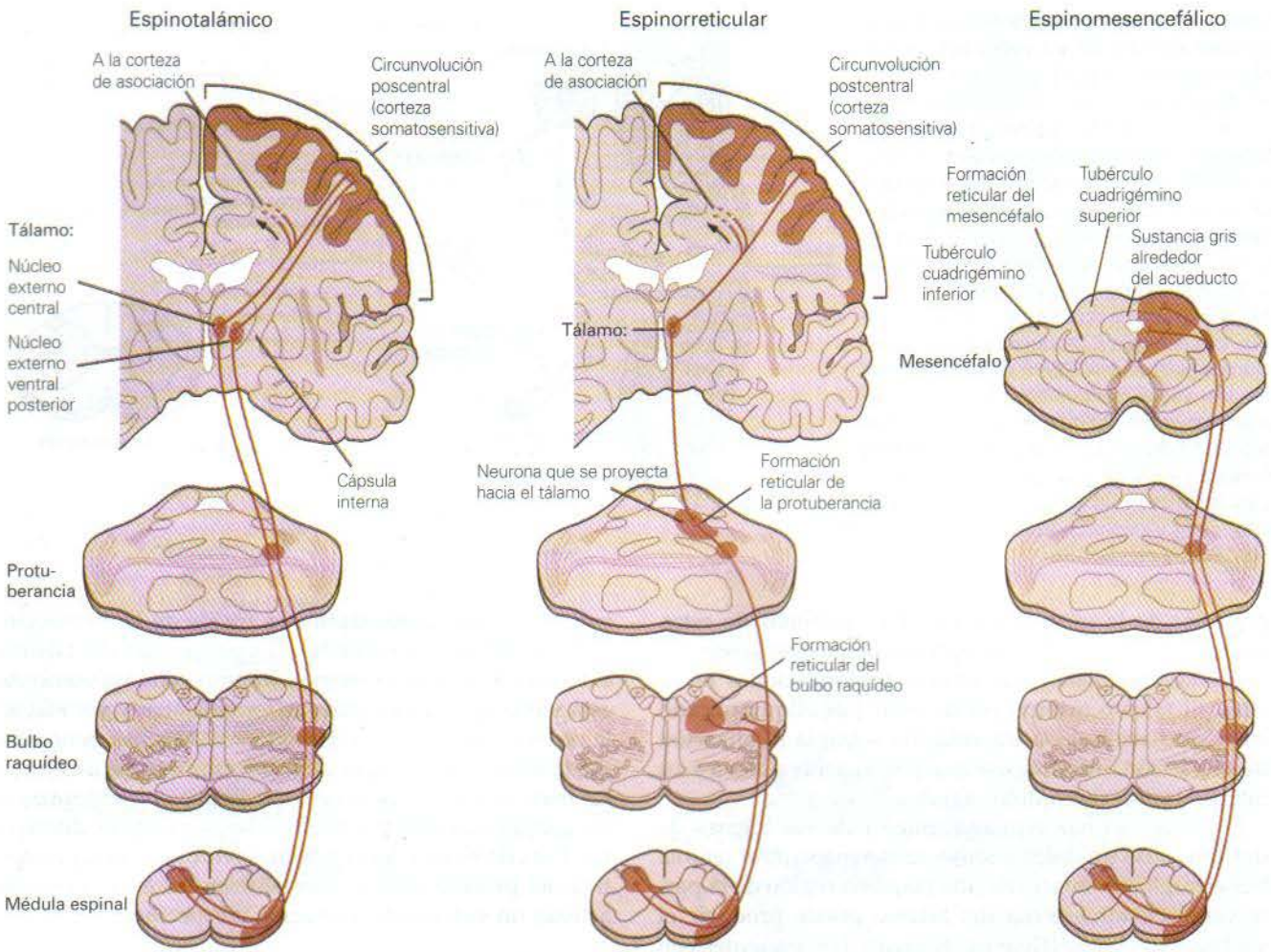


Figura 24-8. Tres de las principales vías ascendentes que transmiten información nociceptiva de la médula espinal a los centros superiores. El haz espinotalámico es la vía nociceptiva ascendente más destacada de la médula espinal. (Adaptado de Willis, 1985.)

terior interno. Las neuronas de la corteza insular procesan la información sobre el estado interno del cuerpo y contribuyen al componente autónomo de la respuesta dolorosa total. Ciertamente, las lesiones de la corteza insular originan un síndrome raro denominado *asimbolia para el dolor*. Los pacientes con esta enfermedad perciben los estímulos nocivos como dolorosos y pueden distinguir entre el dolor agudo y el sordo, pero no despliegan respuestas emocionales apropiadas al dolor. Es, pues, posible que la corteza insular integre los componentes sensitivos, afectivos y cognitivos, todos ellos necesarios para una respuesta normal.

El dolor puede ser controlado por mecanismos centrales

Uno de los descubrimientos más notables en la investigación del dolor es que el encéfalo tiene circuitos reguladores cuya principal función consiste en regular la percepción del dolor. Hay varios sistemas reguladores dentro del sistema nervioso central que responden a estímulos nocivos. El sitio inicial de la regulación está en la médula espinal, donde interconexiones entre vías aferentes nociceptivas y no nociceptivas pueden controlar la transmisión de información nociceptiva a centros superiores del encéfalo.

El equilibrio de la actividad de las fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas primarias puede regular el dolor: teoría del control regulado

El dolor no es simplemente un producto directo de la actividad de fibras aferentes nociceptivas, sino que está regulado por la actividad de otras fibras aferentes mielínicas que no están implicadas directamente en la transmisión de la información nociceptiva. La idea de que

el dolor es el resultado del equilibrio entre fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas fue formulada en los años sesenta, y fue denominada teoría del control regulado (Fig. 24-10). Esta teoría incorpora varias observaciones esenciales. En primer lugar, neuronas de la lámina V, y probablemente también de la lámina I, reciben impulsos excitadores convergentes tanto de fibras Aβ no nociceptivas como de fibras Aδ y C nociceptivas. En segundo lugar, las fibras Aβ de gran diámetro inhiben la activación de neuronas de la lámina V mediante la activación de interneuronas inhibidoras de la lámina II. En tercer lugar, las fibras Aδ y C excitan neuronas de la lámina V, pero también inhiben la activación de las interneuronas inhibidoras de la lámina II, que son activadas por las fibras Aβ. Dicho de una manera sencilla, las fibras aferentes no nociceptivas «cierran» y las nociceptivas «abren» una compuerta para la transmisión central de impulsos nocivos.

La teoría del control regulado también proporciona una base neurofisiológica para la observación de que un estímulo vibrador que activa de forma selectiva las fibras aferentes de gran diámetro puede reducir el dolor. La teoría del control regulado es la base para el empleo de la estimulación eléctrica transcutánea (EETC) y de la columna dorsal para el alivio del dolor. En la EETC se emplean electrodos para activar las fibras aferentes de gran diámetro que superponen el área de lesión y de dolor. La estimulación de las columnas dorsales a través de los electrodos de superficie probablemente alivia el dolor porque activa grandes cantidades de fibras Aβ de forma sincrónica.

Este mecanismo de analgesia es topográficamente específico. La zona del cuerpo en la que se regula el dolor está en relación anatómica con los segmentos de la médula espinal donde terminan las fibras aferentes nociceptivas y no nociceptivas. Una persona no sacude la pierna izquierda para aliviar el dolor del brazo derecho.

La estimulación eléctrica directa del encéfalo produce analgesia

En los animales de experimentación se ha encontrado un contraequilbrio más potente de la nocicepción. Aquí, la estimulación de la región gris que rodea el acueducto, es decir, la sustancia gris que rodea el tercer ventrículo y el acueducto cerebral, causa una analgesia profunda y selectiva. Esta *analgesia producida por estimulación* es notablemente específica. No está, por ejemplo, asociada con una inhibición generalizada de impulsos aferentes. El animal sigue respondiendo al tacto, la presión y la temperatura dentro del área corporal anestesiada; simplemente, siente menos dolor.

La estimulación de la sustancia gris que rodea el acueducto también bloquea los reflejos de retirada mediados por la columna medular y que normalmente son provocados por la estimulación nociva. El bloqueo se produce porque la estimulación afecta a vías descendentes que inhiben las neuronas nociceptivas de la médula espinal. También inhibe la activación de neuronas nociceptivas de las láminas I y V. La analgesia producida por estimulación ha demostrado ser un medio eficaz para aliviar el dolor en los seres humanos en determinados casos.

¿De qué forma alivian el dolor las vías descendentes afectadas por la analgesia inducida por estimulación? Son pocas las neuronas de la sustancia gris que rodea el acueducto que se proyectan directamente a las astas posteriores de la médula espinal. En vez de ello, establecen conexiones excitadoras con neuronas de la parte rostroventral del bulbo raquídeo, en particular con neuronas serotoninérgicas de la línea media del núcleo magno del rafe. Las neuronas de este núcleo se proyectan a la médula espinal a través de la parte dorsal del funículo lateral y establecen conexiones inhibidoras con neuronas de las láminas I, II y V del asta dorsal (Fig. 24-11). La estimulación de la parte rostroventral del bulbo inhibe neuronas del asta posterior, entre ellas las del haz espinotalámico que responden a la estimulación nociva.

Otros sistemas inhibidores descendentes que suprimen la actividad de las neuronas nociceptivas del asta posterior se originan en el locus cerúleo noradrenérgico y en otros núcleos del bulbo y la protuberancia. Estas proyecciones descendentes bloquean la activación de neuronas de las láminas I y V mediante acciones inhibidoras directas e indirectas. También interactúan con los circuitos que contienen opioides endógenos del asta posterior (véase más adelante).

La analgesia inducida por opiáceos sigue las mismas vías que la producida por estimulación

Desde el descubrimiento de la adormidera se ha sabido que los opiáceos como la morfina y la codeína son sustancias analgésicas eficaces. ¿Están relacionados los circuitos nerviosos implicados en la analgesia producida por estimulación con la inducida por opiáceos?

La microinyección de pequeñas dosis de morfina o de otros opiáceos directamente en regiones específicas del cerebro de la rata produce una potente analgesia al inhibir la activación de las neuronas nociceptivas del asta posterior. La región gris que rodea el acueducto es uno de los sitios más sensibles para desencadenar esa analgesia. La analgesia inducida por la morfina es bloqueada por la inyección de un antagonista de los opiáceos, la naloxona, ya sea en la región gris que rodea el acueducto o en el núcleo magno del rafe, que es serotoninérgico. Más aún, la sección transversal bilateral de los funículos externos dorsales de la médula espinal bloquea tanto la analgesia producida por estimulación como la inducida por morfina. Estas observaciones indican que la morfina también causa analgesia mediante la activación de vías inhibidoras descendentes.

Recuadro 24-1. Ilusión sensorial de dolor localizada en la corteza cerebral

La ilusión de Thunberg, demostrada por vez primera en 1896, es una sensación fuerte y a veces dolorosa de calor intenso tras tocar una rejilla de barras alternativamente calientes y frías (Figura 24-9A).

Esta sensación ilusoria se produce por que dos clases de neuronas del haz espinotalámico, las sensibles al frío inocuo y al nocivo, responden de forma diferente a la rejilla. Este hallazgo ha impulsado la creación de un modelo para la integración de la percepción del dolor al nivel de la corteza cerebral basado en un proceso de desinhibición o desenmascaramiento central (Fig. 24-9B). Este modelo predice una correspondencia cuantitativa entre el dolor provocado por la rejilla y el provocado por el calor, que se ha verificado psicofísicamente. La integración talamocortical de los estímulos dolorosos y térmicos puede explicar la sensación de quemadura que se siente cuando los nociceptores son activados por el frío.

Para localizar el lugar anatómico del fenómeno de desenmascaramiento en el cerebro humano, se utilizó la tomografía de emisión de positrones (PET) para comparar los patrones de activación cortical evocados por la rejilla de Thunberg y por estímulos de frío, calor, frío nocivo y calor nocivo, de forma separada. Todos los estímulos térmicos activan la corteza de la ínsula y la somatosensitiva. La rejilla de Thunberg activa la corteza cingulada anterior (Fig. 24-9C). Estímulos aislados de frío y calor no activan estas áreas, mientras que sí lo hacen el calor y el frío nocivos.

Parece, por lo tanto, que la corteza cingulada anterior es fundamental para la percepción del dolor térmico. La interrupción de la integración de los estímulos térmicos y nociceptivos puede constituir la base del síndrome doloroso central que se produce tras una lesión de tejido nervioso secundario a un infarto.

A

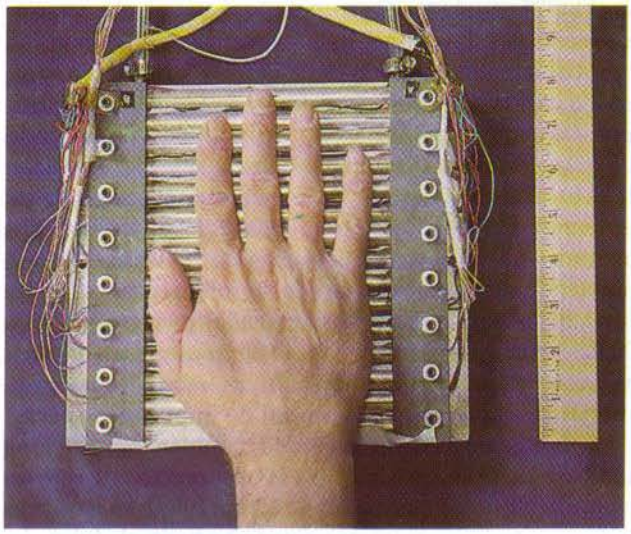


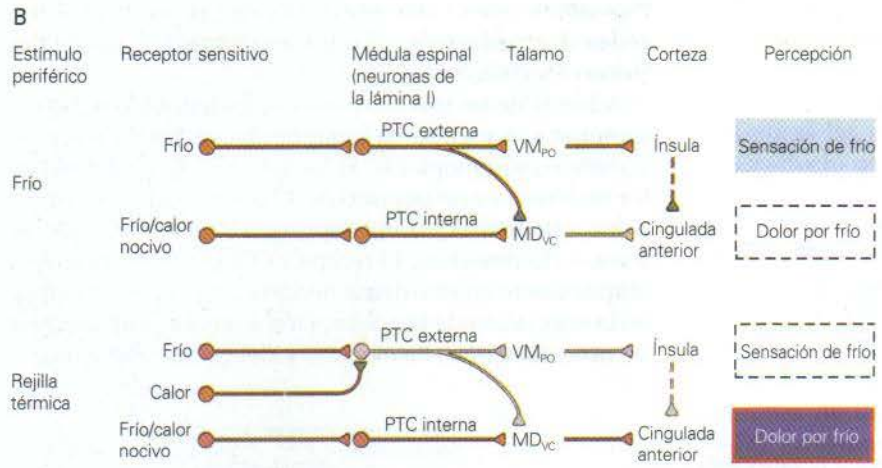
Figura 24-9A. Aparato utilizado para demostrar la ilusión de Thunberg. La superficie de estimulación (20 × 14 cm) está formada por 15 barras de plata de ley de 1 cm de anchura y colocadas a unos 3 mm de distancia unas de otras. Debajo de cada barra hay tres elementos termoeléctricos (Peltier) (1 cm^2) separados longitudinalmente, y en la parte superior de cada barra hay un par térmico. Las barras alternativas (numeradas como pares o impares) pueden ser controladas de forma independiente.

Los péptidos opioides contribuyen al sistema endógeno de control del dolor

Los péptidos opioides endógenos y sus receptores están localizados en puntos esenciales del sistema regulador del dolor

La naloxona, un antagonista de los opiáceos, bloquea la analgesia producida por estimulación, así como la inducida por la morfina. Este hallazgo sugiere que el cerebro contiene receptores específicos para los opiáceos. Se han identificado tres clases principales de ese tipo de receptores: μ, δ y κ. Se han clonado los genes que codifican cada uno de esos receptores, y se ha visto que son miembros de la clase de receptores acoplados con la proteína G (véase el Capítulo 13).

Estos receptores se definieron originariamente según su afinidad por los agonistas de enlace. Los alcaloides opiáceos, como la morfina, son potentes agonistas del receptor μ. En efecto, en el receptor μ existe una estrecha correlación entre la potencia de un analgésico y su afinidad para unirse al receptor. De acuerdo con esta idea, los ratones en los que se ha suprimido el receptor opioi-



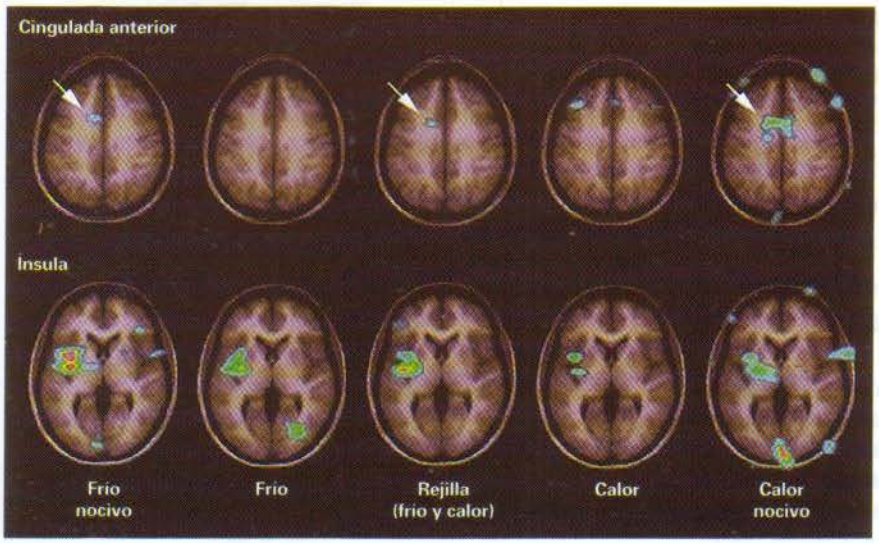


Figura 24-9B. Aunque los estímulos del frío pueden excitar células espinotalámicas nociceptivas, se ha propuesto la hipótesis de que no producen dolor por el efecto supresor (lugar de acción desconocido) de las neuronas espinotalámicas específicas para el frío intensamente activadas. El estímulo de la rejilla tiene un efecto similar, pero produce menos excitación de las células específicas para el frío, de forma que reduce su efecto supresor sobre el dolor por el frío. La morfina también puede activar este sistema de supresión del dolor. La «PTC interna» es un término conceptual que se refiere sólo a las aferencias de prueba de temperatura cutánea (PTC) al tálamo interno. En contraste con ello, la «PTC externa» es un término anatómico que se refiere de forma específica a un haz ascendente (de axones de la lámina I) en el medio del funículo externo, en oposición a la PTC ventral o anterior, que se encuentra en el funículo anterior. (MD_{vc} = parte ventrocaudal del núcleo dorsal interno; VM_{po} = parte ventral posterior del núcleo interno).

Figura 24-9C. La corteza cingulada anterior y la ínsula son activadas en los seres humanos en conexión con una intensa sensación de quemazón tras el contacto de la mano con la rejilla térmica. (Adaptado de Craig y cols., 1994, 1996.)

de-μ presentan insensibilidad a la morfina y a otros agonistas del receptor μ. La naloxona también se une al receptor μ, pero antagoniza la acción de la morfina mediante su desplazamiento del receptor sin activarlo él mismo.

Los receptores opioides μ están muy concentrados en la sustancia gris que rodea el acueducto, la parte ventral del bulbo y la parte superficial del asta posterior de la médula espinal, todos los cuales son importantes para la regulación del dolor. Sin embargo, se han encontrado en otros muchos sitios del sistema nervioso central y periférico, junto con los otros receptores opioides. La amplia distribución de estos receptores explica el hallazgo de que la morfina administrada por vía general afecte a otros muchos procesos fisiológicos.

El descubrimiento de receptores endógenos para los opiáceos en el encéfalo planteó la cuestión de si existían los correspondientes ligandos endógenos para esos receptores. Actualmente, ya se han identificado tres clases principales de péptidos opioides endógenos que interactúan con los receptores opioides: encefalinas, β-endorfina y dinorfinas (Cuadro 24-2). Estos tres péptidos opioides son generados por grandes precursores poliproteicos codificados por tres genes bien diferenciados: el gen de

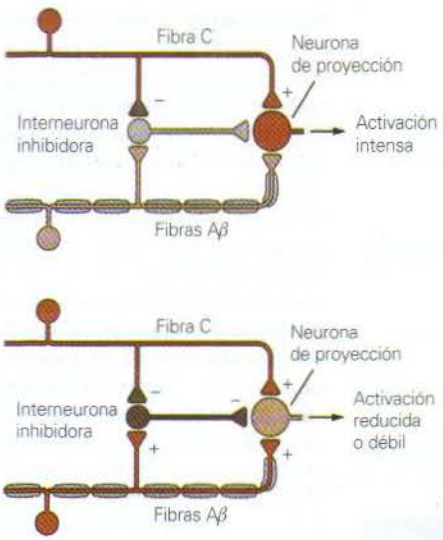


Figura 24-10. La regulación localizada del dolor puede explicarse por la hipótesis del control regulado. Esta hipótesis se centra en la interacción de cuatro clases de neuronas en el asta posterior de la médula espinal: 1) fibras aferentes nociceptivas no mielínicas (fibras C); 2) fibras aferentes no nociceptivas mielínicas (fibras Aβ); 3) neuronas de proyección; y 4) interneuronas inhibidoras. La neurona de proyección es excitada tanto por neuronas nociceptivas como no nociceptivas, y el equilibrio de estos estímulos determina la intensidad del dolor. La neurona inhibidora es espontáneamente activa, y normalmente inhibe la neurona de proyección, con lo que reduce la intensidad del dolor. Es excitada por fibras no nociceptivas mielínicas, pero, sin embargo, no es inhibida directamente por el nociceptor no mielínico. Así pues, el nociceptor tiene efectos directos e indirectos sobre la neurona de proyección.

la proencefalina, el de la proopiomelanocortina y el de la prodinorfina (Fig. 24-12).

Las dos encefalinas —la encefalina leucina y la metionina— son pequeños pentapéptidos. La β-endorfina es un producto de la proopiomelanocortina (POMC), un polipéptido precursor que se expresa sobre todo en la hipófisis y que también da origen a la corticotropina (ACTH). Tanto la β-endorfina como el ACTH son liberados en la corriente sanguínea como respuesta al estrés. Las dinorfinas derivan del producto poliproteico del gen *dinorfina*. Pese a las diferencias de longitud de estos péptidos opioides endógenos, cada uno de ellos contiene una secuencia tetrapeptídica común, Tir-Gli-Gli-Fe (Cuadro 24-2). Las encefalinas son activas tanto en los receptores μ como δ, y la dinorfina es un agonista relativamente selectivo del receptor κ.

Los péptidos codificados por los tres genes opioides están distribuidos de forma diferente en el sistema nervioso central, pero hay miembros de cada familia localizados en sitios asociados con el procesamiento o la regulación de la nocicepción. Se encuentran cuerpos de células neuronales y terminales axónicos con encefalina y dinorfina en la sustancia gris que rodea el acueducto, la parte rostroventral del bulbo y el asta posterior de la médula espinal, en particular en las láminas I y II. La β-endorfina está confinada principalmente a las neuronas del hipotálamo que envían proyecciones a la región gris que rodea el acueducto y a los núcleos noradrenérgicos del tronco encefálico.

Además de los tres receptores opioides clásicos (los receptores μ, δ y κ), se ha identificado un nuevo receptor huérfano pseudoopioide. El ligando endógeno del receptor huérfano es un péptido de 17 aminoácidos conocido como orfanina FQ o nociceptina (OFQ/N1-17), que se parece a la dinorfina. El receptor OFQ/N1-17 se expresa ampliamente en el sistema nervioso, y parece participar en la regulación de la nocicepción y en una amplia gama de otras funciones fisiológicas y del comportamiento.

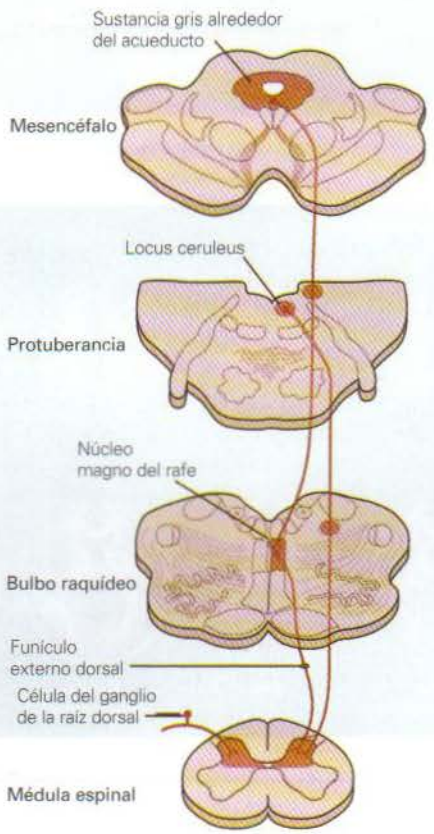


Figura 24-11. Una vía descendente regula las neuronas de relevo nociceptivas de la médula espinal. La vía surge en la región gris del mesencéfalo que rodea el acueducto, se proyecta al núcleo magno del rafe y a otros núcleos serotonérgicos (no mostrados), y luego a través del funículo dorsolateral al asta posterior de la médula espinal. Proyecciones espinales adicionales surgen de los grupos celulares noradrenérgicos de la protuberancia y el bulbo y del núcleo paragigantocelular, que también recibe señales de la región gris que rodea el acueducto. En la médula espinal estas vías descendentes inhiben las neuronas de proyección nociceptiva a través de conexiones directas, así como de interneuronas de las capas superficiales del asta posterior (véase la Fig. 24-10).

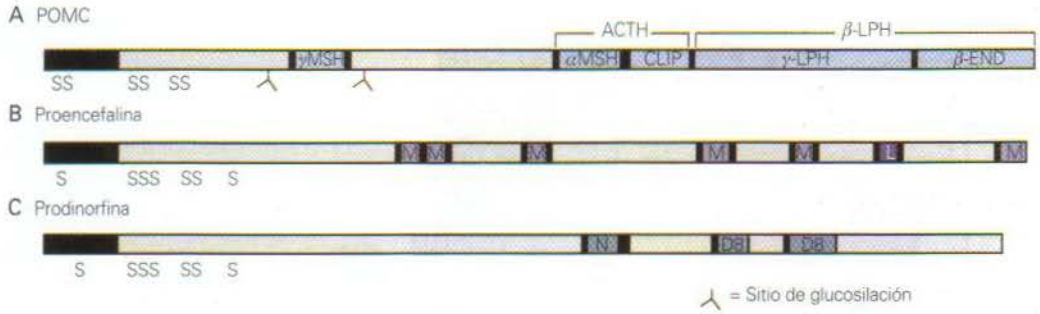


Figura 24-12. Las tres familias conocidas de péptidos opioides endógenos surgen de tres grandes poliproteínas precursoras. Cada una de las moléculas precursoras origina diversos fragmentos peptídicos biológicamente activos, de los que se muestra cerca de la mitad en este diagrama. (Según Fields, 1987.)

A. La proopiomelanocortina (POMC) recibe ese nombre porque origina β-endorfina, hormona estimuladora de los melanocitos (MSH), corticotropina (ACTH) y péptido del lóbulo intermedio afín a la corticotropina (CLIP).

B. La proencefalina da origen a múltiples copias de metaencefalina (M), una leucina-encefalina (L) y varias encefalinas ampliadas, como ME-Arg-Gli-Leu, ME-Arg-Fe, y los péptidos E, F y B. El péptido E es descompuesto aún más hasta formar una familia de grandes encefalinas que parecen representar los fragmentos con mayor potencia analgésica de los derivados de la proencefalina.

C. La prodinorfina origina dinorfina (D8), que contiene la secuencia LE, y neoendorfina (N).

La activación de los receptores opioides por la morfina controla el dolor

Los receptores opiodes están localizados en regiones del sistema nervioso distintas de las que intervienen en la mediación del dolor, y por eso muchos de los efectos secundarios cuando se utilizan opioides como narcóticos pueden comprenderse en relación con la distribución de esos receptores. Por ejemplo, hay receptores en los músculos del intestino y el esfínter anal, que son los responsables del estreñimiento, uno de los efectos secundarios habituales de la acción de los opioides. Los receptores de las células del núcleo del fascículo solitario del tronco encefálico son los responsables de la depresión respiratoria y las alteraciones cardiovasculares.

Para reducir al mínimo los efectos secundarios de la inyección por vía general de la morfina, ésta se administra también actualmente de forma local en la médula espinal. El asta posterior tiene una gran concentración de receptores opioides, y la administración de morfina inhibe la activación de las neuronas del asta posterior que responden a los estímulos nociceptivos. En efecto, la inyección intratecal o epidural de morfina en el líquido cefalorraquídeo del espacio subaracnoideo de la médula espinal produce una analgesia profunda y prolongada. Estas vías de administración se utilizan actualmente de forma habitual en el tratamiento del dolor postoperatorio, como el que sigue a veces a una cesárea. Además de su prolongado efecto, la analgesia que se consigue con los opiáceos por vía intratecal se asocia con mínimos efectos secundarios, porque el fármaco no se difunde mucho a partir del sitio de inyección. También se ha utilizado la infusión continua de morfina en la médula espinal para el tratamiento del dolor canceroso.

¿Cómo ejerce sus profundos efectos analgésicos la administración espinal de morfina? La morfina ac-

Cuadro 24-2. Secuencias de aminoácidos de los péptidos opioides endógenos[1]

Nombre	Secuencia de aminoácidos[2]
Leucina-encefalina	*Tir-Gli-Gli-Fe*-Leu-OH
Metionina-encefalina	*Tir-Gli-Gli-Fe*-Met-OH
β-Endorfina	*Tir-Gli-Gli-Fe*-Met-Thr-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Thr-Pro-Leu-Val-Thr-Leu-*Fe*-Lis-Asn-Ala-Ile-Val-Lis-Asn-Ala-His-Lis-Gli-Gln-OH
Dinorfina	*Tir-Gli-Gli-Fe*-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lis-Leu-Lis-Trp-Asp-Asn-Gln-OH
α-Neoendorfina	*Tir-Gli-Gli-Fe*-Leu-Arg-Lis-Tir-Pro-Lis

[1] Según Fields, 1987.
[2] La secuencia de aminoácidos en cursiva es esencial para la acción en los receptores opioides.

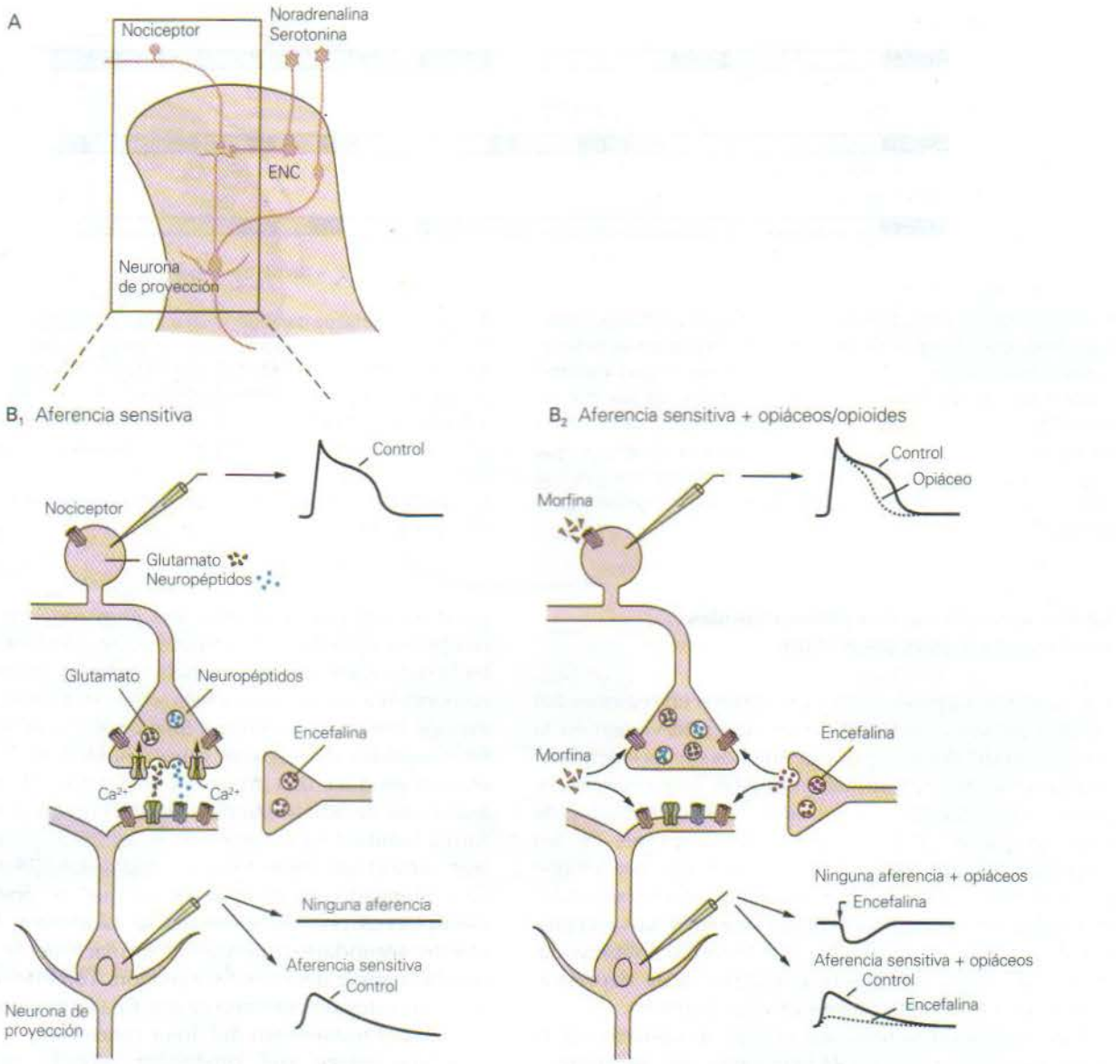


Figura 24-13. Las interneuronas de circuito local de la parte superficial del asta posterior de la médula espinal integran las vías descendentes y aferentes.

A. Posibles interacciones entre fibras aferentes nociceptoras, interneuronas locales y fibras descendentes en el asta posterior de la médula espinal. Las fibras nociceptivas terminan en neuronas de proyección espinotalámica de segundo orden. Las interneuronas con encefalina (**ENC**) ejercen acciones inhibidoras tanto pre como postsinápticas en estas sinapsis. Las neuronas serotoninérgicas y noradrenérgicas del tronco encefálico activan las interneuronas opioides locales y también suprimen la actividad de las neuronas de proyección espinotalámica.

B. 1. La activación de los nociceptores induce la liberación de glutamato y de neuropéptidos por los terminales sensitivos de la parte superficial del asta posterior, y despolariza y activa de esta manera las neuronas de proyección. **2.** Los opiáceos disminuyen la duración del potencial de acción del nociceptor, probablemente por disminución del flujo de Ca^{2+} hacia dentro, y de esa forma disminuyen la liberación del transmisor por los terminales aferentes primarios. Además, los opiáceos hiperpolarizan la membrana de las neuronas del asta posterior mediante la activación de la conductancia del K^+. La estimulación del nociceptor normalmente genera un potencial excitador postsináptico rápido en la neurona del asta posterior; los opiáceos disminuyen la amplitud del potencial postsináptico.

túa imitando la acción de los opioides endógenos en esa región. La parte superficial del asta posterior contiene gran cantidad de interneuronas con encefalina y dinorfina, y los terminales de esas células se encuentran muy cerca de las sinapsis entre las fibras aferentes nociceptivas y las neuronas de proyección (Fig. 24-13A). Hay receptores opioides de las tres clases en los terminales de las fibras aferentes nociceptivas y en las dendritas de las neuronas postsinápticas del asta posterior.

Los opiáceos como la morfina y los péptidos opioides regulan la transmisión nociceptiva con dos acciones inhibidoras: una inhibición postsináptica, producida en parte por el aumento de la conductancia del K^+, y una inhibición presináptica de la liberación de glutamato, sustancia P y otros transmisores de los terminales de las neuronas sensitivas. La disminución de liberación de transmisores de las fibras aferentes primarias debida a los opioides es el resultado indirecto de una disminución de la entrada de Ca^{2+} en los terminales sensitivos (como resultado del aumento de la conductancia del K^+) o el resultado directo de una disminución de la conductancia del Ca^{2+} (Fig. 24-13B).

Los receptores opioides no están confinados a la terminal central de las fibras aferentes primarias, sino que están localizados también en los terminales periféricos de la piel, las articulaciones y los músculos. Por ejemplo, tras una operación artroscópica, se consigue un alivio prolongado del dolor mediante la inyección local de morfina en la articulación tratada con dosis que serían ineficaces administradas por vía general. La administración periférica puede reducir de forma significativa los efectos secundarios. La fuente de los opioides endógenos que normalmente activan los receptores opioides de las terminaciones sensitivas periféricas no se conoce bien. Dos posibilidades son las células cromafines de la médula suprarrenal y varias células inmunitarias que se desplazan a sitios lesionados como parte del proceso inflamatorio y allí sintetizan opioides endógenos.

La tolerancia y la adicción a los opioides son fenómenos distintos

Como veremos en el Capítulo 51, hay dos problemas importantes asociados con el empleo crónico de la morfina: la tolerancia y la adicción. El empleo repetido de la morfina para aliviar el dolor puede provocar que los pacientes desarrollen una resistencia creciente a los efectos del fármaco, con lo que se precisan dosis progresivamente más altas para conseguir el mismo efecto analgésico. Esta tolerancia adquirida es diferente de la adicción, que es una necesidad fisiológica muy distinta. La adicción psicológica casi nunca se presenta cuando se emplea morfina para tratar un dolor crónico, siempre que el paciente no haya abusado previamente de los opiáceos.

Los mecanismos que subyacen al desarrollo de la tolerancia no están claros. Se ha sugerido que se debe al desacoplamiento del receptor opioide de su proteína G asociada. Sin embargo, la naloxona, que se une al receptor opioide, puede desencadenar abstinencia en personas tolerantes, lo que sugiere que el receptor opioide sigue funcionando en el estado de tolerancia. De lo contrario, la naloxona, que es un fármaco sin actividad intrínseca, no tendría ningún efecto. Por lo tanto, la tolerancia puede ser el resultado de una respuesta compensadora a la activación de los receptores opioides, respuesta que contrarresta los efectos del opiáceo y lleva al sistema a la normalidad. Cuando se retira el opiáceo, o cuando se administra naloxona para bloquear la unión de los opiáceos, la respuesta compensadora queda desenmascarada y se produce la abstinencia.

El estrés induce analgesia por medio de mecanismos opioides y no opioides

En condiciones de estrés o de adaptación a una exigencia ambiental extrema, la reacción normal de un animal al dolor —reflejo de huida, escape, quietud y recuperación— puede ser poco conveniente. Durante el estrés, estas reacciones al dolor pueden suprimirse a favor de un comportamiento más adaptativo. Por ejemplo, cuando un animal de laboratorio es expuesto a un estímulo adverso nuevo e intenso, como un choque eléctrico en la pata al cual no puede escapar, la sensibilidad del animal a otros estímulos dolorosos queda reducida. La duración de esa analgesia inducida por el estrés puede durar minutos u horas, según la naturaleza y la intensidad del estímulo.

Actualmente hay indicios de que el estrés estimula tanto los mecanismos de analgesia opioides como los no opioides. Algunos casos de analgesia inducida por el estrés son sensibles al bloqueo de los receptores opiáceos por la naloxona, y otros, no. La naloxona administrada sola no causa dolor alguno, pero puede aumentar de forma significativa la intensidad percibida del dolor clínico prolongado, por ejemplo en pacientes que se recuperan de una intervención odontológica.

Existen pruebas casuales de analgesia inducida por el estrés en seres humanos. Soldados heridos en batalla y deportistas lesionados durante la práctica de un deporte aseguran no sentir ningún dolor. De hecho, hace un siglo, David Livingstone, el misionero escocés que exploró África, registró un ejemplo personal particularmente llamativo. En un primer viaje en busca de las fuentes del Nilo, Livingstone fue atacado por un león que le aplastó un hombro.

> Oí un rugido y al volverme vi al león justo en el momento en el que saltaba sobre mí. Yo estaba en un pequeño altozano; el león me agarró el hombro durante el salto y ambos caímos juntos a tierra. Gruñendo terriblemente junto a mi oído, me zarandeó como un foxterrier hace con una rata. El shock me produjo un estupor similar al que parece afectar a un ratón tras la primera sacudida del gato. Me causó una especie de ensoñación en la cual no había ninguna sensación de dolor ni de miedo, aunque era completamente consciente de todo lo que me estaba sucediendo. Era como lo que describen los pacientes sometidos a la influencia parcial del cloroformo, que ven toda la operación, pero no sienten el cuchillo... El zarandeo aniquila el miedo y no permite que se tenga ninguna sensación de terror cuando se mira a la fiera. Este estado particular probablemente se produce en todos los animales que son matados por un carnívoro; y si es así, se trata de una piadosa providencia de nuestro misericordioso creador para disminuir el dolor de sentirse morir.
>
> (David Livingstone, *Missionary Travels*, 1857)

Resumen

El dolor es una percepción compleja. Más que cualquier otra modalidad sensitiva está influido por el estado emocional y las contingencias ambientales. Como el dolor depende mucho de la experiencia, y por ello varía de una persona a otra, es difícil de tratar clínicamente. Aunque nuestro conocimiento actual de los circuitos específicos del dolor es aún fragmentario, los avances recientes en la comprensión de la fisiología básica de los mecanismos del dolor han permitido el desarrollo de algunos tratamientos analgésicos eficaces.

En primer lugar, el hallazgo de que el equilibrio de la actividad en las fibras de pequeño y gran diámetro es importante para la transmisión del dolor ha impulsado el empleo de la estimulación de la columna dorsal y la estimulación nerviosa eléctrica a través de la piel para controlar ciertos tipos de dolor periférico. En segundo lugar, el hallazgo experimental de que la estimulación de sitios específicos del tronco encefálico produce una profunda analgesia puede traducirse finalmente en conseguir mejores maneras de controlar el dolor mediante la activación de los sistemas reguladores endógenos del dolor. En tercer lugar, el descubrimiento de que los opiáceos aplicados directamente a la médula espinal ejercen potentes efectos analgésicos ha determinado la administración de esas sustancias en ciertos casos a través de las vías intratecal y epidural. Por último, el desciframiento de los sistemas neurotransmisores que subyacen a los circuitos de control endógeno del dolor nos proporcionarán una base más racional para el tratamiento farmacológico en diversos síndromes dolorosos.

Allan I. Basbaum
Thomas M. Jessell

Lecturas seleccionadas

Akil H, Watson SJ, Young E, Lewis ME, Khachaturian H, Walker JM. 1984. Endogenous opioids: biology and function. Annu Rev Neurosci 7:223-255.

Basbaum AI. 1995. Unlocking pain's secrets. In: *Encyclopedia Britannica. Medical Health Annual*, pp. 74-95. Chicago: Encyclopedia Britannica.

Basbaum AI, Besson JM (eds). 1991. *Towards a New Pharmacothempy of Pain*, pp. 1-457. New York: Wiley.

Basbaum AI, Fields HL. 1984. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. Annu Rev Neurosci 7:309-338.

Bonica JJ. 1990. *The Management of Pain*, 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger.

Bromage PR. 1985. Clinical aspects of intrathecal and epidural opiates. In: HL Fields, R Dubner, F Cervero (eds), *Advances in Pain Research and Therapy*, 9:733-748. New York: Raven.

Campbell JN, Raja SN, Cohen RH, Manning DC, Khan AA, Mayer RA. 1989. Peripheral neural mechanisms of nociception. In: PD Wall, R Melzack (eds), *Textbook of Pain*, 2nd ed., pp. 22-45. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Casey KL. 1992. 1991 Bonica lecture. Central pain syndromes: current views on pathophysiology, diagnosis, and treatment. Reg Anesth 17:59-68.

Darland T, Heinricher MM, Grandy DK. 1988. Orphanin FQ/nociceptin: a role in pain and analgesia, but so much more. Trends Neurosci 21:215-221.

Dubner R, Bennett GJ. 1983. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. Annu Rev Neurosci 6:381-418.

Fields HL. 1987. *Pain*. New York: McGraw-Hill.

Fields HL, Liebeskind JC (eds). 1994. *Pharmacological Approaches to the Treatment of Chronic Pain: New Concepts and Critical Issues. The Bristol-Myers Squibb Symposium on Pain Research*. Seattle: IASP Press.

Kelly D (ed). 1986. Stress-induced analgesia. Ann NY Acad Sci 467:1-449.

Levine JD, Fields HL, Basbaum A. 1993. Peptides and the primary afferent nociceptor. J Neurosci 13:2273-2286.

Light AR, Perl ER. 1984. Peripheral sensory systems. In: PJ Dyck, PK Thomas, EH Lambert, R Bunge (eds). *Peripheral Neuropathy*, 2nd ed., 1:210-230. Philadelphia: Saunders.

Melzack R, Wall PD. 1965. Pain mechanisms: a new theory. Science 150:971-979.

Melzack R, Wall PD. 1983. *The Challenge of Pain*. New York: Basic Books.

Price DD. 1988. Psychological and neural mechanisms of pain. New York: Raven.

Terman GW, Shavit Y, Lewis JW, Cannon JT, Liebeskind JC. 1984. Intrinsic mechanisms of pain inhibition: activation by stress. Science 226:1270-1277.

Wall PD, Melzack R (eds). 1994. *Textbook of Pain*, 3rd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Wilcox GL. 1991. Excitatory neurotransmitters and pain. In: MR Bond, JE Charlton, CJ Woolf (eds). *Proceedings of the 6th World Congress on Pain*. New York: Elsevier.

Willis WD (ed). 1992. *Hyperalgesia and Allodynia. The Bristol-Myers Squibb Symposium on Pain Research*. New York: Raven.

Willis WD Jr. 1985. *The Pain System: The Neural Basis of Nociceptive Transmission in the Mammalian Nervous System*. Basel: Karger.

Yaksh TL, Noueihed R. 1985. The physiology and pharmacology of spinal opiates. Annu Rev Pharmacol Toxicol 25:433-462.

Referencias

Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. 1976. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science 191:961-962.

Baumann TK, Simone DA, Shain CN, LaMotte RH. 1991. Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. J Neurophysiol 66(1):212-227.

Brown JL, Liu H, Maggio JE, Vigna SR, Mantyh PW, Basbaum AI. 1995. Morphological characterization of substance P receptor immunoreactive neurons in the rat

spinal cord and trigeminal nucleus caudalis. J Comp Neurol 356:327-344.
Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, Gillespie AM, Epstein CJ, Basbaum AI. 1998. Primary afferent tachykinins are required to experience moderate to intense pain. Nature 392:390-394.
Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H, Steinbach R. 1978. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. Neurology 28:211-217.
Cassinari V, Pagni CA. 1969. *Central Pain: A Neurosurgical Survey*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. 1997. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature 389:816-824.
Cervero F, Iggo A. 1980. The substantia gelatinosa of the spinal cord. A critical review. Brain 103:717-772.
Christensen BN, Perl ER. 1970. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. J Neurophysiol 33:293-307.
Craig AD, Bushnell MC. 1994. The thermal grill illusion: unmasking the burn of cold pain. Science 265:252-255.
Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. 1994. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. Nature 372:770-773.
Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. 1996. Functional imaging of an illusion of pain. Nature 384:258-260.
De Biasi S, Rustioni A. 1988. Glutamate and substance P coexist in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord. Proc Natl Acad Sci U S A 85:7820-7824.
Dejerine J, Roussy G. 1906. Le syndrome thalamique. Rev Neurol 14:521-532.
Dickenson AH. 1990. A cure for wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. Trends Pharmacol Sci 11:307-309.
Dubner R, Ruda MA. 1992. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. Trends Neurosci 15:96-103.
Hökfelt T, Zhang X, Wiesenfeld-Hallin Z. 1994. Messenger plasticity in primary sensory neurons following axotomy and its functional implications. Trends Neurosci 17:22-30.
Hosobuchi Y. 1986. Subcortical electrical stimulation for control of intractable pain in humans: report of 122 cases 1970-1984. J Neurosurg 64:543-553.
Koltzenburg M, McMahon SB. 1991. The enigmatic role of the sympathetic nervous system in chronic pain. Trends Pharmacol Sci 12:399-402.
La Motte RH. 1984. Can the sensitization of nociceptors account for hyperalgesia after skin injury? Human Neurobiol 3:47-52.
Lembeck F, Gamse R. 1982. Substance P in peripheral sensory processes. CIBA Found Symp 91:35-54.
Livingstone D. [1857] 1972. *Missionary Travels and Researches in South Africa*. Freeport, NY: Books for Libraries.
Mansour A, Watson SJ, Akil H. 1995. Opioid receptors: past, present and future. Trend Neurosci 18:69-70.
Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dollé P Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. 1996. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ-opioid-receptor gene. Nature 383:819-823.
McLachlan EM, Jäng W, Devor M, Michaelis M. 1993. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. Nature 363:543-546.
McMahon SB, Koltzenburg M. 1990. Novel classes of nociceptors: beyond Sherrington. Trends Neurosci 13:199-201.
McMahon SB, Lewin GR, Wall PD. 1993. Central hyperexcitability triggered by noxious inputs. Curr Opin Neurobiol 3:602-610.
Milne RJ, Foreman RD, Giesler GJ Jr, Willis WD. 1981. Convergence of cutaneous and pelvic visceral nociceptive inputs onto primate spinothalamic neurons. Pain 11:163-183.
Mogil JS, Sternberg WF, Marek P, Sadowski B, Belknap JK, Liebeskind JC. 1996. The genetics of pain and pain inhibition. Proc Natl Acad Sci U S A 93:3048-3055.
Morgan MM, Heinricher MM, Fields HL. 1992. Circuitry linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord with rostral ventromedial medulla. Neuroscience 47:863-871.
Nashold BS Jr, Ostdahl RH. 1979. Dorsal root entry zone lesions for pain relief. J Neurosurg 51:59-69.
Noordenbos W, Wall PD. 1976. Diverse sensory functions with an almost totally divided spinal cord. A case of spinal cord transection with preservation of part of one anterolateral quadrant. Pain 2:185-195.
Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. 1984. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia following heat injury to the glabrous skin. Brain 107: 1791-1188.
Roberts WJ. 1986. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. Pain 24:297-311.
Ruda MA, Bennett GJ, Dubner R. 1986. Neurochemistry and neural circuitry in the dorsal horn. Prog Brain Res 66: 219-268.
Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. 1991. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. Science 251:1355-1358.
Teodori U, Galletti R. 1962. *Il Dolore nelle Affezioni degli Organi Interni del Torace*. Rome: Pozzi.
Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, Rosen TA, Gilbert H, Skinner K, Raumann BE, Basbaum AL, Julius D. 1988. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. Neuron 21:531-543.
White JC, Sweet WH. 1969. *Pain and the Neurosurgeon: A Forty-Year Experience*. Springfield, IL: Thomas.
Willis WD Jr. 1995. Neurobiology: cold, pain and the brain. Nature 373:19-20.
Woolf CJ. 1983. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. Nature 306:686-688.
Yaksh TL, Rudy TA. 1976. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. Science 192:1357-1358.

25

Formación de la imagen visual

La percepción visual es un proceso creativo

La información visual es procesada en múltiples áreas corticales

Las distintas áreas corticales contribuyen de forma diferente al procesamiento de la movilidad, la profundidad, la forma y el color

La información de la retina a las áreas corticales parietal y temporal se transmite por vías paralelas

La atención visual puede facilitar la coordinación entre vías visuales separadas

El análisis de la atención visual puede proporcionar claves importantes sobre el reconocimiento consciente

Resumen

Estamos tan acostumbrados al hecho de que vemos que es preciso dar un salto imaginativo para comprender los problemas que es necesario resolver para llegar a ello. Pero pensemos un momento. Nosotros recibimos unas diminutas imágenes distorsionadas e invertidas en los ojos y vemos objetos sólidos separados e inmersos en un espacio. A partir de los patrones de estimulación que actúan sobre la retina, percibimos el mundo de los objetos, y esto es poco menos que un milagro.

Richard L. Gregory, *Eye and Brain*, 1966

LA MAYORÍA DE NUESTRAS IMPRESIONES sobre el mundo y la mayor parte de nuestros recuerdos sobre él se basan en la vista. Sin embargo, los mecanismos sobre los que descansa la visión no son en modo alguno obvios para el que percibe, ni siquiera para el estudioso de la percepción. ¿De qué manera vemos las formas? ¿Cómo percibimos el movimiento? ¿Cómo distinguimos los colores? Los estudios de inteligencia artificial y de reconocimiento de patrones por medio de ordenadores nos han mostrado que el cerebro reconoce forma, movimiento, profundidad y color, utilizando estrategias que ningún ordenador puede alcanzar. El simple hecho de mirar al exterior y reconocer una cara o disfrutar de un paisaje implica un inmenso logro informático, más difícil que el preciso para resolver problemas lógicos o jugar al ajedrez.

¿Cómo se realiza este proceso? Esta cuestión, de la que nos ocuparemos en éste y en los cuatro capítulos siguientes, es tanto más intrigante cuanto la información que recibimos sobre forma, movimiento y color no es transmitida al cerebro por una única vía jerárquica, sino al menos por dos (y probablemente más) vías paralelas que actúan unas sobre otras de forma recíproca.

La existencia de vías paralelas en el sistema visual plantea un serio problema que ya hemos estudiado antes, el de la unión. ¿Cómo es posible que una información transmitida por vías separadas se junte para dar lugar a una imagen visual coherente? Al tratar de resolver el problema de la unión en el sistema visual nos vemos enfrentados con una de las cuestiones centrales de la cognición: ¿De qué forma elabora el cerebro un mundo percibido a partir de la información sensitiva, y cómo lo hace consciente?

La percepción visual es un proceso creativo

La percepción visual ha sido comparada a menudo con el funcionamiento de una cámara fotográfica. Al igual que la lente de una cámara, la lente del ojo (el cristalino) enfoca una imagen invertida en la retina. Esta analogía desaparece sin embargo con toda rapidez, ya que no tiene en cuenta lo que hace realmente el sistema visual, que es crear una percepción tridimensional del mundo diferente de las imágenes bidimensionales que se proyectan en la retina. La analogía también es incapaz de reflejar la

función cognitiva del sistema visual, como nuestra capacidad para reconocer que un objeto es el mismo en condiciones visuales sumamente diferentes que determinan que las imágenes de la retina varíen ampliamente.

Según nos movemos, o según cambia la iluminación ambiente, también lo hace el tamaño, la forma y el brillo de la imagen que proyecta un solo objeto en la retina. Sin embargo, en la mayoría de las condiciones nosotros no percibimos cambio alguno en el propio objeto. Cuando un amigo se dirige hacia nosotros, percibimos cómo se acerca y no notamos que vaya haciéndose cada vez más grande, a pesar de que la imagen de la retina sí aumenta de tamaño. Cuando pasamos de un jardín brillantemente iluminado a una habitación semi-iluminada, la intensidad de la luz que llega a la retina puede hacerse mil veces menor y, sin embargo, nosotros vemos una camisa blanca como blanca y una corbata roja como roja tanto con la escasa luz de la habitación como con la brillante luminosidad del sol. Nuestra capacidad para percibir el tamaño o el color de un objeto como algo constante refleja lo que es tan notable en el sistema visual, que no se limita a registrar imágenes de forma pasiva, como una cámara, sino que transforma patrones luminosos transitorios sobre la retina en una interpretación coherente y estable de un mundo tridimensional.

El grado en el que este proceso es creativo y no pasivo sólo ha sido apreciado por completo recientemente. Como hemos visto en la introducción del Capítulo 21, las ideas anteriores sobre la percepción sensitiva estaban muy influidas por los filósofos empíricos británicos de los siglos XVII y XVIII, sobre todo por John Locke y George Berkeley, quienes creían que la percepción era un simple proceso de empalme de sensaciones elementales de una forma aditiva, componente tras componente. El punto de vista actual de que la percepción no es atomística sino integral, es decir que se trata de un proceso activo y creativo que implica más que la simple información proporcionada por la retina, fue manifestado por primera vez en el siglo XX por los psicólogos alemanes Max Wertheimer, Kurt Koffka y Wolfgang Köhler, quienes fundaron la escuela de psicología del Gestalt.

La palabra alemana *Gestalt* significa configuración o forma. La idea central de los psicólogos del Gestalt es que lo que vemos no representa precisamente las propiedades de los objetos sino, lo que es más importante, la organización de las sensaciones por el cerebro. Los psicólogos del Gestalt sostenían que el cerebro crea experiencias tridimensionales a partir de imágenes bidimensionales mediante la organización de las sensaciones en un patrón estable (un Gestalt) que es constante pese a la variación de la información recibida. El sistema visual realiza esta organización mediante el procesamiento de la información sensitiva sobre la forma, el color, la distancia y el movimiento de los objetos siguiendo reglas informáticas que son inherentes al sistema. Es decir, que el cerebro hace ciertas suposiciones sobre lo que hay que ver en el mundo, expectativas que parecen derivar en parte de la experiencia y en parte del cableado nervioso integrado en él para la visión.

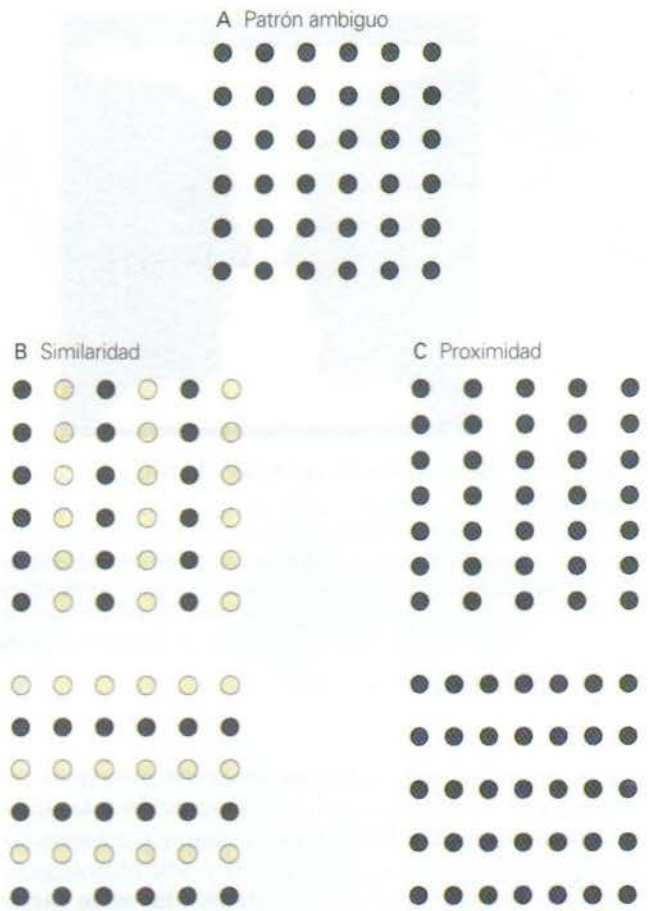


Figura 25-1. Reconocimiento de patrones. La serie de puntos idénticos de A es ambigua y puede verse de forma alternativa como un patrón de columnas o de filas. Las dos figuras inferiores no lo son, porque aportan claves adicionales. En **B** los colores de los puntos crean un patrón robusto de columnas verticales o de filas horizontales, mientras que en **C** la proximidad tan sólo determina que veamos un patrón vertical u horizontal. (Según Gleitman, 1986.)

Como los elementos de una imagen son organizados de forma selectiva por nuestro cerebro para crear una forma que es más que la simple suma de sus elementos, los primeros psicólogos del Gestalt gustaban de comparar la percepción de la forma visual con la audición de una melodía. Lo que nosotros reconocemos en una melodía no es sencillamente la secuencia de notas particulares sino su *interrelación*. Una melodía interpretada en diferentes tonalidades sigue reconociéndose como la misma, debido a que la relación de las notas entre sí continúa siendo la misma. De igual manera, somos capaces de reconocer diferentes imágenes en diversas condiciones visuales, incluso con diferentes iluminaciones, porque las relaciones entre los componentes de la imagen son mantenidas por el cerebro.

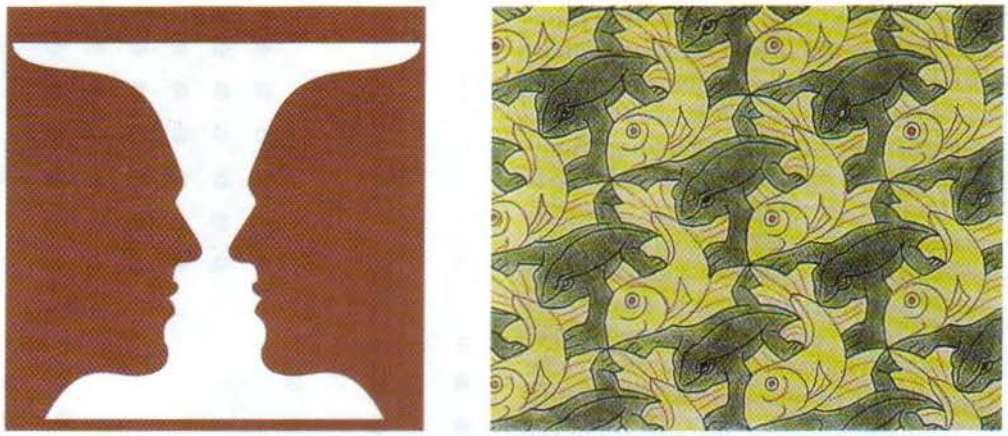


Figura 25-2. Reconocimiento del fondo de la figura.
Izquierda: en esa famosa ilustración de figura y fondo del psicólogo danés Edgar Rubin vemos a veces un par de caras y a veces una copa blanca. Si le parece que está viendo ambas cosas a la vez, esto se debe a que su percepción alterna rápidamente entre las dos figuras. La distinción perceptual entre figura (u objeto) y fondo es similar a la que hace el ingeniero de comunicaciones entre señal y ruido. Según enfocamos una señal, otra información queda relegada al ruido de fondo.
Derecha: en este patrón repetitivo de Maurits Escher, tanto las ranas como los peces están formados por los mismos contornos. Normalmente, los contornos sirven para distinguir un objeto de un fondo indeterminado.

Los psicólogos del Gestalt reconocieron principios específicos de la organización de la percepción y los ilustraron con ejemplos de ilusiones visuales y constancias perceptivas. Los trabajos psicofísicos y neurofisiológicos más recientes han aportado más datos a favor de varios de estos principios. Nosotros vemos una serie uniforme de puntos indiferenciados como filas o columnas debido a la tendencia del cerebro a imponer un patrón sobre los puntos (Fig. 25-1A). El patrón específico percibido puede estar muy influido por la *similaridad o la proximidad* de los puntos. Así, si los puntos de cada columna son similares, es más probable que veamos un patrón de columnas (Fig. 25-1B). De igual forma, si los puntos de cada columna están más cerca unos de otros que los de las filas, estamos más dispuestos a ver un patrón de columnas (Fig. 25-1C).

Los psicólogos del Gestalt también insistieron en la importancia de la asociación por parte del cerebro de diversas partes de una escena para formar un objeto reconocible, al tiempo que se relegan las demás partes al fondo. Esta separación entre *figura* y *fondo* puede ser continua y dinámica, como se demuestra con el conocido ejemplo de la inversión entre figura y fondo (Fig. 25-2). Esta capacidad organizativa del sistema visual es explotada de forma creativa por los artistas gráficos. El artista Maurits Escher ha escrito: «Nuestros ojos están acostumbrados a fijarse en objetos específicos. En cuanto esto sucede, todo lo que está alrededor queda reducido a fondo... El ojo y la mente humana no pueden ocuparse de dos cosas al mismo tiempo, de forma que hay un salto rápido y continuo de un lado al otro». La dicotomía entre figura y fondo ilustra de esta forma un principio de la percepción visual, la estrategia perceptiva de que el ganador se lo lleva todo. Al igual que la singularidad de acción del sistema motor descrita por Charles Sherrington (Capítulo 33), en el sistema visual sólo parte de una imagen puede ser seleccionada como foco de atención; el resto queda, al menos de momento, en el fondo.

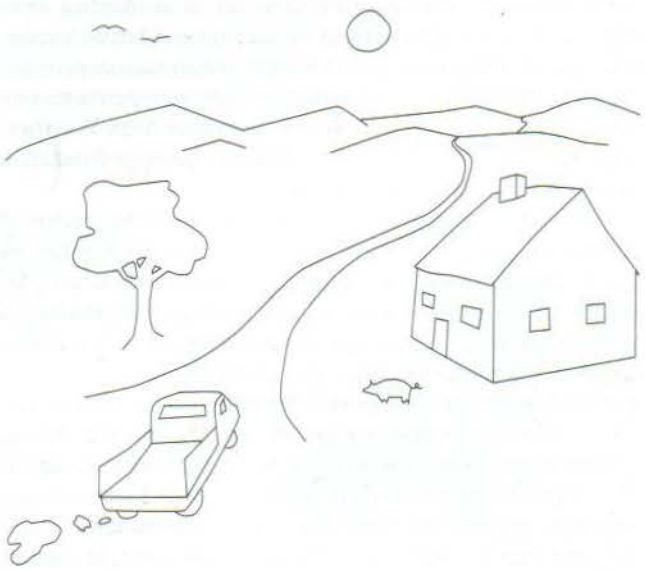


Figura 25-3. Reconocimiento de los objetos. Un dibujo de siluetas, típico de los dibujos infantiles, presenta objetos claramente identificables porque sus bordes son claves poderosas para la organización perceptiva del campo visual.

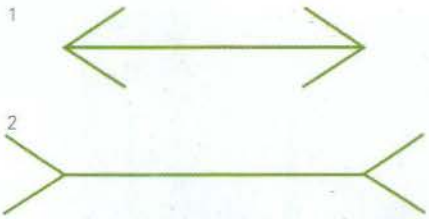


Figura 25-4. La longitud percibida puede diferir de la medida. En la ilusión clásica de Müller-Lyer, dos líneas horizontales de idéntica longitud parecen no tener el mismo tamaño; la línea 1 parece más corta que la línea 2.

Como los contornos del campo visual son esenciales para los bordes de los objetos y de esta forma nos ayudan a percibir distintos objetos, podemos reconocer objetos en dibujos lineales simples sin tonalidades ni colores (Fig. 25-3).

Las ilusiones, que son «lecturas erróneas» de la información visual por el cerebro también ilustran de qué forma el cerebro aplica ciertas suposiciones sobre el mundo visual a la información sensitiva que recibe. En particular, demuestran ciertos mecanismos organizativos de la percepción visual, la selección, la distorsión y el relleno de las omisiones. En la clásica ilusión de Müller Lyer, dos líneas de igual longitud parecen desiguales (Fig. 25-4). Como es característico de muchas ilusiones, el hecho de saber que las líneas son iguales no nos impide ser engañados por esta ilusión una y otra vez. Percibimos las líneas como desiguales, porque el cerebro utiliza la forma como indicativo del tamaño.

El relleno queda bellamente ilustrado por el famoso triángulo de Kanizsa (Fig. 25-5). La imagen del triángulo emerge a partir de los contornos aportados por el cerebro, ¡contornos que realmente no existen en el dibujo!

Las relaciones espaciales de los objetos también nos ayudan a interpretar una imagen. Por ejemplo, juzgamos el tamaño de un objeto comparándolo con lo que lo rodea. Cuando vemos dos personas a distancias diferentes no juzgamos el tamaño de cada una comparándolas entre sí, sino comparando cada persona con los objetos que las rodean. En esta comparación también nos apoyamos en nuestra familiaridad con objetos del campo visual (Fig. 25-6).

La integración de los distintos objetos en una escena visual coherente se ve ayudada por otro hecho central de la visión: las estructuras más cercanas recubren otras más distantes. En la Figura 25-7 «vemos» un patrón de formas, por otra parte no relacionadas entre sí, sólo cuando esas formas se ven como fragmentos de un fondo tapado. Sin la aceptación de la oclusión, nuestro cerebro no tendría información suficiente para inferir una relación entre las formas dispuestas.

La percepción se basa también en inferencias sobre la naturaleza de nuestro mundo que están integradas en el cableado del cerebro por procesos genéticos y del desarrollo. Un ejemplo llamativo es la percepción de la forma a partir de las sombras. Cuando se ilumina una forma redondeada desde arriba parece que es convexa, como el exterior de una esfera, mientras que si está iluminada por debajo parece cóncava como el interior de un tazón (Fig. 25-8).

Esta percepción parece estar basada en la suposición que hace nuestro sistema visual de que sólo hay una fuente luminosa. Cuando se muestran dos columnas de objetos que son imágenes especulares, vemos una columna como cóncava y la otra como convexa (Fig. 25-8B). Así, pues, el cerebro tiene que suponer que ambas columnas están iluminadas por una sola fuente luminosa. Las personas no percibirían la convexidad y la concavi-

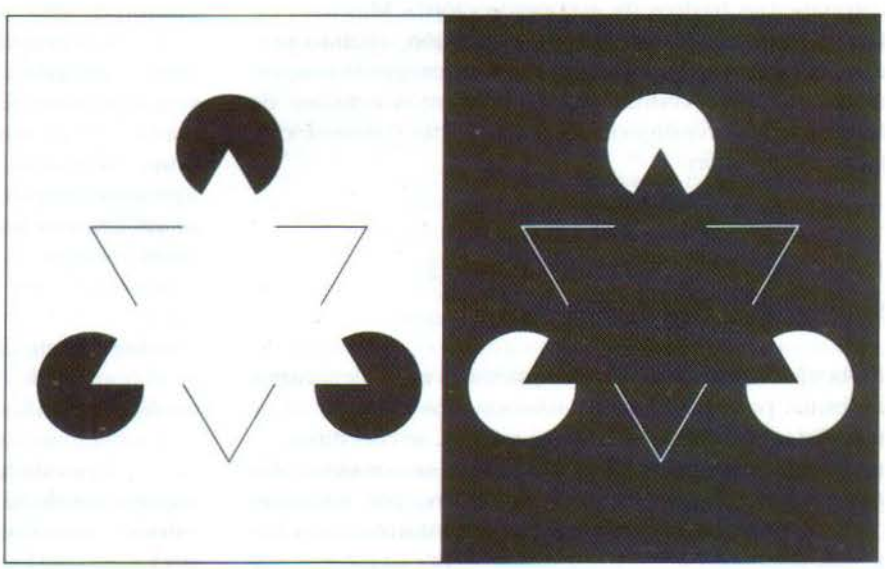


Figura 25-5. El triángulo de Kanizsa. Se percibe claramente un triángulo en el centro de cada dibujo, pese a que la silueta del triángulo no existe en el dibujo y a que tiene que ser inferida a partir de fragmentos de otros objetos del mismo. Lo que es notable es que un triángulo blanco surge de un fondo blanco y un triángulo negro de otro negro.

Figura 25-6. El tamaño percibido de un objeto depende de otros objetos presentes en el campo visual.

Izquierda: la mujer del primer plano está a 2.75 m de la cámara mientras que la segunda mujer está 8.25 m por detrás. Ambas parecen tener el mismo tamaño.

Derecha: la fotografía fue tomada sólo con la mujer del primer plano, y después de pegó la fotografía de la segunda mujer en la misma imagen. En la foto modificada, la segunda mujer parece pequeña y no detrás, ya que el pasillo y las baldosas que la rodean no están en proporción con su imagen. Para convencerse de que tiene el mismo tamaño que en la foto de la izquierda, probablemente habría que medirla. (Según Brown y Herrnstein, 1975.)

dad de los diferentes objetos si el cerebro pensara que cada columna recibía la luz de una fuente distinta. La suposición de una sola fuente luminosa puede haber evolucionado porque nuestro ambiente natural tiene una sola fuente de luz, el sol, y porque damos por sentado que la fuente de luz está siempre arriba.

Como resultado de la influencia de los teóricos del Gestalt, la mayoría de los psicólogos de la percepción no se formulan ya la pregunta del empírico: «¿cuáles son los componentes básicos de esta percepción?» Más bien están, y estamos, interesados en la cuestión, «¿cómo produce el cerebro esta percepción?». Esta pregunta proporciona una base común para los intentos actuales de combinar las investigaciones psicológicas y neurobiológicas de la visión.

La información visual es procesada en múltiples áreas corticales

En la visión, como en otras operaciones mentales, varios atributos por otra parte no relacionados entre sí, como movilidad, profundidad, forma y color, se coordinan en una única percepción. Esta unidad no se consigue sólo por un sistema nervioso jerárquico, sino por múltiples áreas visuales del cerebro que reciben información a través de dos vías nerviosas principales, por lo menos, que actúan entre sí. El procesamiento por partes se ha convertido en uno de los principios más importantes del estudio neurobiológico actual de la visión. Por eso, antes de estudiar el sistema visual en cuanto a fisiología celular en los próximos capítulos deberemos comprender algunos de los aspectos anatómicos de esas vías.

Los fotorreceptores de la retina se proyectan a células bipolares, que a su vez establecen sinapsis con células ganglionares de la retina, que son las que envían la información de este órgano. Los axones de estas células forman el nervio óptico, que se dirigen al cuerpo geniculado externo del tálamo. Éste a su vez se proyecta a la corteza visual primaria (área 17 o V1 de Brodmann, también llamada corteza estriada). Debido a que las proyecciones están ordenadas, la corteza estriada contiene un mapa nervioso completo de la retina. Más allá de esta corteza se encuentran las áreas extraestriadas, un conjunto de áreas visuales de orden superior que también contienen representaciones de la retina. La conservación de la estructura espacial de los impulsos de la retina recibe el nombre de retinotopia, y el mapa del campo visual recibe el nombre de mapa retinotópico o marco retinotópico de referencia (Recuadro 25-1).

A principios del siglo XX, el neurólogo británico Gordon Holmes dedujo que la relación espacial de los fotorreceptores de la retina estaba conservada en la corteza estriada, conclusión basada en la exploración clínica de pacientes con lesiones corticales. Esta impresión clínica

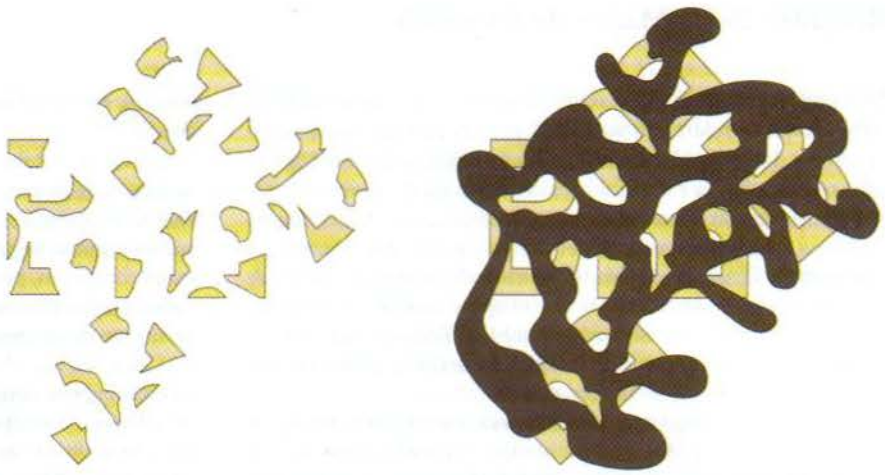


Figura 25-7. Cuando un objeto parece recubrir a otro, damos por sentado que el objeto tapado está detrás y creamos nuestra imagen visual según esa suposición. (Dibujado de nuevo a partir de Nakayama y Shimajo, 1990, según Bregman, 1981.)

Izquierda: las formas dispuestas no parecen estar relacionadas entre sí de una forma significativa. Dan la impresión de constituir un revoltijo de fragmentos.

Derecha: cuando esas mismas formas quedan «cubiertas» por una mancha de tinta podemos relacionar los fragmentos del fondo como constitutivos de varias letras B.

fue confirmada de forma experimental en 1941, cuando Wade Marshall y Samuel Talbot demostraron que la corteza estriada contiene un mapa retinotópico completo.

John Allman y Jon Kaas, así como Semir Zeki, reconocieron a continuación múltiples representaciones de la retina en las áreas situadas fuera de la corteza estriada en monos, cuyas capacidades visuales son muy similares a las de los seres humanos. Más recientemente, David Van Essen y sus colaboradores reunieron información que mostraba por lo menos 32 representaciones de la retina en las áreas extraestriadas (Fig. 25-9). La cantidad de neocorteza que comprende estas áreas visuales es notable. Más del 50 % de la neocorteza del macaco está dedicada a procesar la información visual, mientras que sólo el 11 % de la corteza es somatosensitiva y el 3 %, auditiva. Las áreas corticales visuales individuales difieren enormemente de tamaño: las dos más grandes (V1 y V2) ocupan cada una de ellas más de 1100 mm^2, mientras que una de las áreas más pequeñas (la temporal media o TM) no ocupa más que unos 55 mm^2.

Tras la identificación de múltiples áreas mediante estudios anatómicos, Zeki siguió investigando la actividad de células aisladas en varias de las áreas extraestriadas, y encontró que las propiedades de respuesta difieren entre las distintas áreas. En el área temporal media (Fig. 25-9) preponderaban neuronas selectivas para la dirección del movimiento del estímulo, pero relativamente indiferentes para el color y la forma. En contraste con ello, en el área V4 muchas de las neuronas respondían al color del estímulo, pero pocas eran selectivas para la dirección del movimiento. Basándose en estas y de otras observaciones, Zeki propuso que cada área extraestriada podría estar especializada en el procesamiento de un tipo diferente de información visual, como movimiento, forma o color. Como veremos en el Capítulo 28, estudios posteriores en estas y otras áreas visuales extraestriadas han confirmado que las células de áreas diferentes tienen también propiedades diferentes.

Las distintas áreas corticales contribuyen de forma diferente al procesamiento de la movilidad, la profundidad, la forma y el color

¿Es posible relacionar de forma experimental distintos aspectos de lo que se percibe normalmente como un todo unificado a zonas específicas de la corteza cerebral? ¿Hasta dónde puede separarse el procesamiento del movimiento del de la forma, y cualquiera de ellos del correspondiente al color?

Como hemos visto en el Capítulo 20, las observaciones clínicas han mostrado que la orientación visual queda

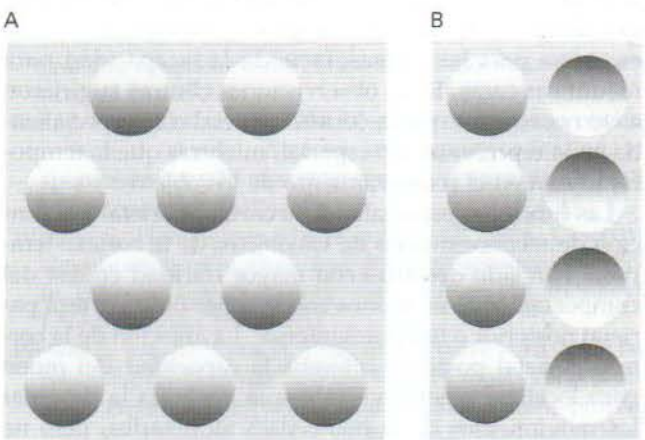


Figura 25-8. ¿Esferas o cavidades? La decisión depende de dónde se piense que viene la luz.

A. Es posible invertir la profundidad de estos objetos si se imagina un cambio de la fuente luminosa desde la parte superior de la figura a la inferior.

B. En esta serie, una vez que se ve una de las columnas como convexa, la otra aparecerá como cóncava. Es casi imposible ver ambas filas cóncavas o convexas de forma simultánea. (Según Ramachandran, 1988.)

Recuadro 25-1. Marcos de referencia

Una importante tarea del cerebro consiste en la construcción de tres marcos de referencia sucesivos para la percepción visual y el control del movimiento: un marco de referencia retinotópico, otro centrado en la cabeza y otro centrado en el cuerpo.

La información visual que sale de la retina está organizada en un mapa en dos dimensiones del campo visual. Para referirnos a este mapa utilizamos los términos de *mapa retinotópico* o *marco de referencia retinotópico*. Cada vez que el ojo se mueve, el marco de referencia retinotópico se mueve también. Todo lo que está anclado en ese marco, como la imagen secundaria generada por una ráfaga luminosa, se mueve con él.

Ahora supongamos que relacionamos ese mismo campo visual con la cabeza. En este marco de referencia todo lo que está en el campo visual que se mueve con la cabeza permanece estable. El cerebro construye este *marco de referencia centrado en la cabeza* mediante la combinación del marco de referencia retinotópico con la información añadida sobre la posición del ojo.

También puede construirse un *marco de referencia centrado en el cuerpo* mediante la combinación de la información sobre el movimiento del ojo y de la cabeza con la información sobre la postura. Por lo tanto, cada marco de referencia se construye sobre otro.

¿Cómo se establecen estos marcos de referencia? Algunas neuronas de la corteza parietal que responden de forma selectiva a la información visual tienen campos receptivos retinianos que se regulan según la posición del ojo en la órbita. Estas neuronas combinan, por lo tanto, información de la retina con la de posición del ojo, exactamente lo que se necesitaría para pasar de un marco de referencia retinotópico a otro centrado en la cabeza. Cada vez que el ojo se mueve, el marco de referencia centrado en la cabeza tiene que actualizarse. Otras neuronas de la corteza parietal contribuyen a esta actualización mediante el desvío de la localización en la retina de sus campos receptivos en asociación con cada movimiento rítmico del ojo. Pueden utilizar la información de la retina y del sistema que controla los movimientos del ojo para mantener una representación estable centrada en la cabeza del campo visual. En la corteza premotora ventral pueden realizarse computaciones similares utilizando la información de la posición de la cabeza, y, junto con las realizadas por la corteza parietal, sirven para establecer un marco de referencia centrado en el cuerpo.

desestructurada en los seres humanos que padecen lesiones de la corteza parietal. En particular, algunos pacientes muestran agnosia visual: mientras no tengan un punto ciego o escotoma, como sucedería de presentar una lesión de la corteza estriada, no responden a los objetos presentados en el campo visual contralateral al de las lesiones parietales. En cambio, pacientes con lesiones de la corteza temporal tienen con frecuencia dificultades para discriminar entre formas diferentes y su memoria visual es escasa para las formas, incluida la incapacidad para identificar caras. Estas observaciones clínicas sugirieron a los neurólogos que la corteza parietal está especializada en la representación espacial, mientras que la temporal lo está en el reconocimiento de los objetos.

Las funciones espaciales de la corteza parietal y la función de reconocimiento de los objetos de la corteza temporal han sido descritas con mayor claridad en test del comportamiento en monos con lesiones de la corteza parietal posterior o temporal inferior. La ablación de la corteza parietal posterior alteraba la capacidad del mono para localizar objetos visualmente, incluida la de guiar los movimientos de la mano para alcanzarlos, pero no afectaban a su capacidad para identificarlos. En cambio, las lesiones de la corteza temporal inferior suprimían la capacidad del mono para identificar objetos cuando la discriminación requería el uso del color, la orientación, el patrón o la forma, pero no afectaban a su capacidad para localizarlos en el espacio.

Otros indicios de que las cortezas parietal posterior y temporal inferior tienen funciones diferentes proceden de las mediciones de los cambios del flujo sanguíneo mediante el estudio con PET. En un estudio se compararon las respuestas en los mismos individuos mientras localizaban un punto de luz y emparejaban caras. Durante ambas tareas la región occipital externa extraestriada aparecía destacada en la imagen de PET. Sin embargo, un área de la corteza parietal estaba en actividad sobre todo durante la tarea de *localización* del objeto, y otra de la corteza occipitotemporal lo estaba durante la tarea de *reconocimiento* (Fig. 25-10). Asimismo, cuando se pedía a los sujetos que atendieran a la velocidad o bien al color y la forma de unas barras coloreadas en movimiento, la atención a la velocidad inducía la activación de la corteza parietal, mientras que la atención al color y la forma activaba zonas más cercanas al área temporal. Así, pues, en los seres humanos normales hay pruebas de una separación de la función visual en distintas áreas, con una mayor implicación de la región parietal en las relaciones espaciales y de la temporal en el reconocimiento de los objetos.

La idea de que los diferentes aspectos de la percepción visual podrían ser tratados en zonas distintas del cerebro data de finales del siglo XIX, cuando Sigmund Freud dedujo que la incapacidad de algunos pacientes para reconocer aspectos específicos del mundo visual no se debía a una insuficiencia sensitiva, sino a defectos corticales que afectaban a la capacidad de combinar los componentes de las impresiones visuales en un patrón significativo. Estos defectos, que Freud denominó *agnosia* (pérdida de la capacidad de reconocimiento) pueden ser muy específicos, según el área cortical lesionada (Cuadro 25-1). Por ejemplo, un paciente puede tener un defecto selectivo para la percepción de la profundidad como resultado

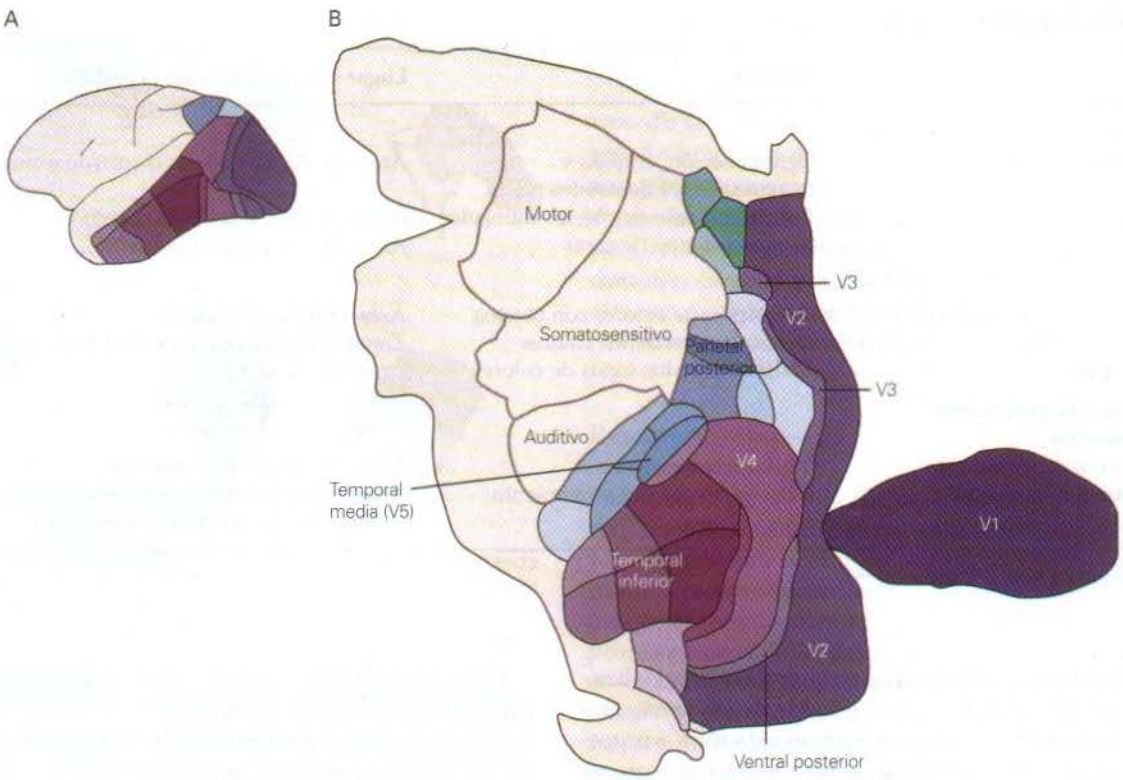


Figura 25-9. Varias áreas de la corteza cerebral del mono están dedicadas al procesamiento de la información visual.

A. Vista lateral del cerebro del macaco.

B. Muchas áreas no visibles en la superficie cortical (debido a que están debajo de los surcos) se vuelven visibles si se entreabren aquéllos y se exponen en un mapa aplanado. En este mapa están subrayadas las áreas visuales separadas. **V1, V2, V3, V4** = áreas visuales 1-4. Las áreas de color **púrpura oscuro** son las áreas corticales occipitales V1, V2, V3 y ventral posterior. Las que aparecen en tonos de **azul** entran sobre todo en la vía visual dorsal. Las que están en tonos de **rojo-púrpura** entran sobre todo en la vía visual ventral. (Basado en Felleman y Van Essen, 1991.)

de una lesión específica de la corteza visual. Un paciente con una *agnosia de la profundidad* de ese tipo tenía una «incapacidad para apreciar la profundidad o el espesor de los objetos que veía... El individuo más corpulento podría ser una figura de cartón en movimiento, ya que para él todo es perfectamente plano». Asimismo, puede presentarse una *agnosia motora* tras la lesión bilateral de áreas de la corteza temporal media (véase el Capítulo 28), que se manifiesta en una incapacidad para percibir el movimiento sin una pérdida tan notable de cualquier otra de sus capacidades perceptivos.

Otros pacientes pierden la visión del color *(acromatopsia)* debido a una lesión localizada de la corteza temporal, mientras que conservan una percepción de la forma razonablemente buena. Esta área cerebral procesadora del color puede ser identificada en seres humanos vivos normales mediante imágenes de PET. Además de la agnosia motora y la acromatopsia, existe una agnosia para la forma, que puede ser selectiva para objetos inanimados o animados.

En efecto, hay importantes indicios de que existe una región cortical propia para el reconocimiento de las caras, gracias a estudios en pacientes que, tras un ictus, son incapaces de reconocer rostros en particular *(prosopagnosia)*. Estos pacientes pueden reconocer una cara como tal, sus partes e incluso emociones específicas expresadas en ella, pero son incapaces de reconocer que pertenezca a una persona determinada. Los pacientes con prosopagnosia a menudo no pueden reconocer a sus parientes más cercanos, e incluso pueden no reconocer su *propia* cara en el espejo, si bien saben que están viendo una cara. No es el conocimiento de la identidad de las personas lo que ha perdido el paciente, sino la conexión entre una cara particular y una identidad particular. Para reconocer incluso a un amigo íntimo, los pacientes tienen que fiarse de la voz de ese amigo o de otras características no visuales. En la forma más pura de prosopagnosia, sólo está alterado el reconocimiento de las caras; el de otros objetos no está afectado. En otros casos, el defecto de reconocimiento se extiende a otras cosas: un coleccionista de sellos puede no reconocer algunos en particular; un observador de aves puede no reconocer los diferentes pájaros entre sí.

Las lesiones que causan la prosopagnosia son siempre bilaterales, están localizadas en la parte inferior de la superficie de ambos lóbulos occipitales y se extienden hacia delante hasta la superficie interna de los lóbulos temporales. Norman Geschwind sugirió que esta región debía

Cuadro 25-1. Agnosias visuales

Tipo	Pérdida	Lugar más probable de la lesión
Agnosia para la forma y el diseño		
Agnosia de los objetos	Denominación, empleo y reconocimiento de objetos reales	Áreas 18, 20, 21 del lado izquierdo y cuerpo calloso
Agnosia de los dibujos	Reconocimiento de objetos dibujados	Áreas 18, 20, 21 del lado derecho
Prosopagnosia	Reconocimiento de caras	Áreas 20, 21 a ambos lados
Agnosia para el color		
Agnosia del color	Asociación de colores con objetos	Área 18 del lado derecho
Anomia del color	Denominación de los colores	Zonas del lenguaje o conexiones con las áreas 18, 37
Acromtopsia	Distinción de los tonos de colores	Áreas 18, 37
Agnosia para la profundiad y el movimiento		
Agnosia visuoespacial	Visión estereoscópica	Áreas 18, 37 del lado derecho
Agnosia del movimiento	Discernimiento del movimiento de un objeto	Área temporal interna a ambos lados (unión de las cortezas occipital y temporal)

Modificado de Kolb y Whishaw, 1980.

ser una parte fundamental de la red nerviosa especializada en el reconocimiento rápido y fiable de las caras. Los estudios realizados con monos apoyan esta idea y muestran que la parte inferior de la corteza temporal es necesaria para el aprendizaje y la percepción visuales normales; si se extirpa, se anula el reconocimiento visual de formas y patrones sin que se alteren en modo alguno otras funciones básicas de la percepción visual, como la agudeza o el reconocimiento del color y el movimiento.

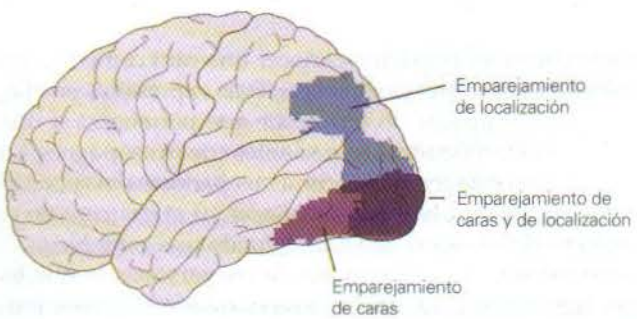


Figura 25-10. Áreas corticales extraestriadas activas en seres humanos durante pruebas de percepción visual. Las áreas señaladas son una composición de las regiones corticales activadas en tres o más individuos. La activación fue detectada mediante imágenes de PET que gobiernan los cambios del flujo sanguíneo del cerebro. La tarea de emparejamiento de la localización consistía en que las personas del estudio indicaran cuál de dos diseños tenía un punto en la misma posición que en otro diseño presentado anteriormente. La tarea de emparejamiento de cara exigía a los sujetos del estudio que determinaran qué retratos de caras humanas presentaban una cara idéntica a otra vista antes. Los hallazgos sugerían que la región extraestriada occipital externa está implicada en ambas tareas, el área parietal superior en la tarea de emparejamento de localización, y la occipitotemporal en la de emparejamiento de caras. (Adaptado de Haxby y cols., 1994.)

Estas agnosias visuales rara vez se presentan de forma pura. La combinación de defectos no es sorprendente, ya que las lesiones cerebrales debidas a accidentes vasculares o a tumores no están normalmente restringidas a regiones funcionalmente independientes. En los experimentos con animales, por otra parte, sí es posible eliminar de forma selectiva una región aislada sin lesionar las áreas adyacentes. Aunque los indicios clínicos para la localización de las agnosias visuales en regiones cerebrales específicas no son siempre tan precisos, son sin embargo compatibles con los experimentos que muestran cómo los diferentes aspectos de la visión están mediados por diferentes regiones de la corteza cerebral.

La información de la retina a las áreas corticales parietal y temporal se transmite por vías paralelas

Ya que las diferentes regiones de la corteza visual extraestriada parecen tener funciones diferentes, ¿reciben también estas distintas áreas impulsos diferentes de las vías que parten de la retina? Leslie Ungerleider y Mortimer Mishkin se ocuparon de esta cuestión y consideraron, basándose tanto en razones anatómicas como funcionales, que estas áreas extraestriadas están organizadas en dos vías: una *vía dorsal* desde V1 hasta la parte posterior de la corteza parietal, incluida el área temporal media, y una *vía ventral* que se extiende desde V1 hasta la parte inferior de la corteza temporal, incluida el área V4 (Fig. 25-11). Debido a la naturaleza de las alteraciones que se observan tras la lesión de las regiones a donde acceden esas vías, Ungerleider y Mishkin sugirieron que la vía parietal posterior está implicada en reconocer *dónde* están los objetos, y la vía temporal inferior en reconocer *qué* son esos objetos.

¿De qué forma alcanza esta diferente información sobre la imagen visual estas vías corticales? Como veremos en los Capítulos 26 y 27, la información visual es transmitida de la retina a la corteza por lo menos a través de dos vías principales: la P y la M. Esta separación de la información visual comienza con dos tipos de células ganglionares retinianas, las células grandes (células M) y las células pequeñas (células P). Cada una de estas células transmite una información algo distinta a diferentes capas del cuerpo geniculado externo del tálamo. Los axones de las células M se proyectan a las capas magnocelulares del cuerpo geniculado externo (la vía M), mientras que los axones de las células P lo hacen a las capas parvocelulares del mismo (la vía P). Estas dos vías se continúan después a partir de estas distintas capas del cuerpo geniculado externo a capas separadas de la corteza visual primaria (la vía M a la capa 4Cα y la vía P a 4Cβ).

Dentro de V1 y V2 hay dos subdivisiones importantes, las gotas y las barras, respectivamente, que se tiñen intensamente con la enzima citocromooxidasa. En V1, las regiones que se tiñen mucho forman un diseño puntiforme de gotas (estructuras en forma de tachuelas de unos 0.2 mm de diámetro) separadas por regiones no teñidas (las intergotas). En V2, las regiones muy teñidas forman dos tipos de barras oscuras, gruesas y finas, separadas por regiones pálidas intercaladas. La Figura 25-12 presenta estas áreas y las vías que las atraviesan, y sugiere algunas de las funciones que realizan, y que se estudiarán con mayor detalle en los Capítulos 28 y 29.

La vía P llega tanto a las gotas como a las regiones intergotas de las capas superficiales de V1. A partir de las regiones de gotas de V1, esta vía se dirige a las barras delgadas de V2, mientras que de las regiones intergotas se proyecta a las regiones interbarras de V2. Tanto las regiones de barras finas como de interbarras de V2 se proyectan a V4, formando la vía ventral que alcanza la corteza temporal inferior (Fig. 25-12). La vía M también contribuye a esta vía ventral, que se ocupa de la percepción de la forma y el color. Como una gran cantidad de información sobre la forma y la estructura deriva de los límites y bordes (véase la Fig. 25-3), las neuronas de la vía ventral son sensibles al reborde de las imágenes, su orientación y sus límites. Este sistema es capaz de una gran resolución, lo que es importante para ver con detalle objetos inmóviles. Así, pues, este sistema cortical se ocupa más de *qué* se ve. De hecho, como ya hemos indicado, las lesiones de la parte inferior del lóbulo temporal producen deficiencias relacionadas con el reconocimiento de objetos complejos, incluido el de las caras.

La vía M se extiende desde las capas magnocelulares del cuerpo geniculado externo, y a través de V1, a las barras gruesas de V2. Tanto V1 como V2 se proyectan al área temporal media para formar la vía dorsal, que se extiende a la corteza parietal posterior. El área temporal media (también conocida como V5) se ocupa de la movilidad y la profundidad, y las áreas de la corteza parietal

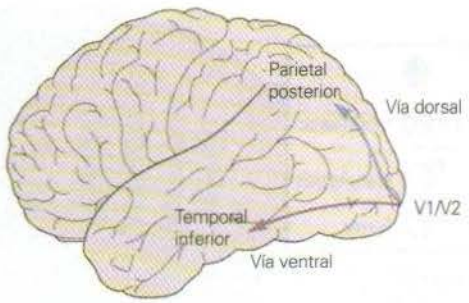


Figura 25-11. Los centros de procesamiento visual de la corteza cerebral están organizados en dos vías. En esta vista lateral del cerebro se muestra la vía de procesamiento dorsal dirigida a la corteza parietal posterior y la vía ventral que va hacia la corteza temporal inferior. Aunque estas vías están dibujadas sobre un cerebro humano, las áreas identificadas y sus secuencias proceden de investigaciones realizadas en monos. Sólo se muestran las proyecciones hacia delante.

posterior lo hacen de la función visuespacial. Las neuronas de este sistema son relativamente insensibles al color y poco útiles para analizar objetos inmóviles. La vía dorsal se ocupa, por lo tanto, más de *dónde* están los objetos que de lo que son. Como veremos en el Capítulo 28, las lesiones de esta vía cortical inducen una pérdida selectiva de la percepción motora y de los movimientos del ojo dirigidos hacia objetos en movimiento.

Por lo tanto, el sistema visual está organizado en vías bien definidas que se extienden desde la retina hasta los lóbulos parietales y temporales. La organización secuencial de lo que se ve en cada vía recibe el nombre de procesamiento jerárquico.

La atención visual puede facilitar la coordinación entre vías visuales separadas

¿De qué forma se organizan en percepciones coherentes los datos de información sobre color, movilidad, profundidad y forma que son transportados por vías neuronales separadas? Cuando vemos una caja cuadrada de color morado, combinamos en una sola percepción las propiedades de color (morado), forma (cuadrada) y dimensiones en profundidad (caja). También podemos combinar igualmente bien el color morado con una caja redonda, un sombrero o un abrigo. Es evidente que las posibles combinaciones son tantas que es improbable que existan células capaces de detectar características distintas y que sean cada una responsable de tan sólo un conjunto de combinaciones.

En vez de eso, como hemos visto en este capítulo, las imágenes visuales están elaboradas normalmente a partir de la información transmitida por vías paralelas que procesan características diferentes: de movimiento, profundidad, forma y color. Para expresar la combinación

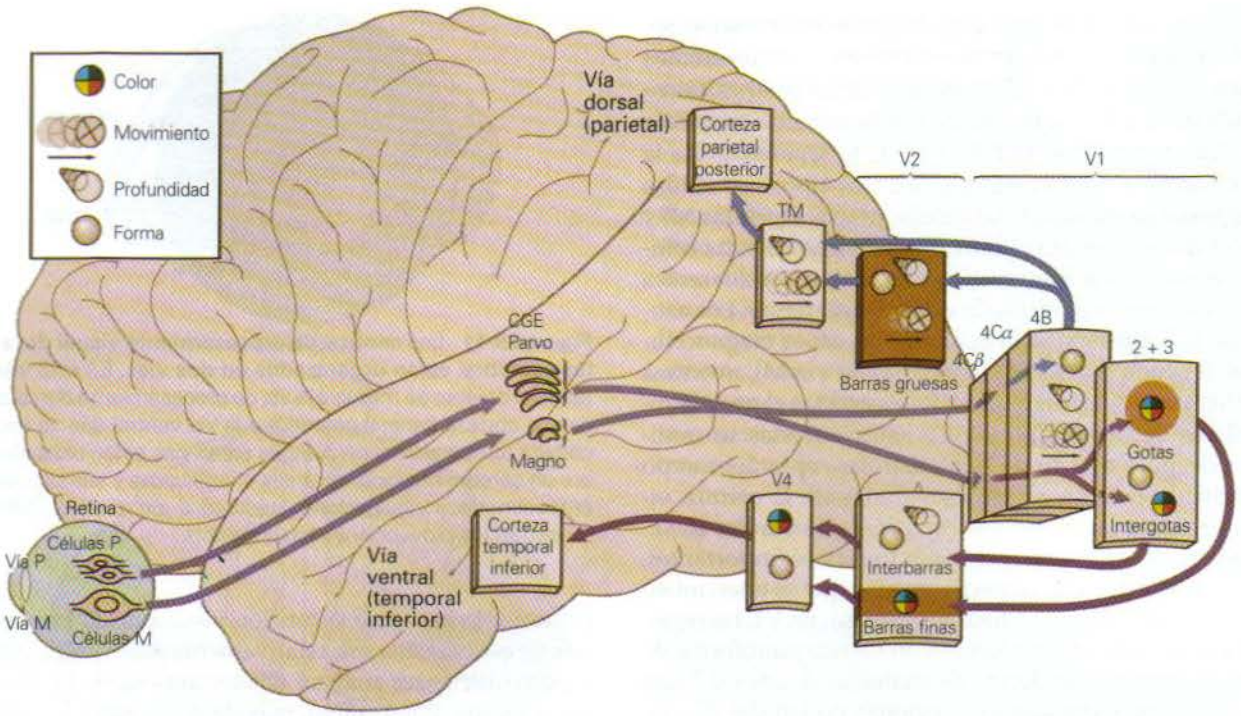


Figura 25-12. Probables funciones mediadas por las dos vías que ponen en contacto los centros de procesamiento visual de la corteza cerebral. Los iconos representan importantes propiedades fisiológicas de las células de estas áreas. En la parte superior está la vía que se extiende a la corteza parietal posterior, que, según se piensa, está implicada particularmente en el procesamiento de la información motora, de profundidad y espacial. En la parte inferior está la vía que se dirige a la corteza temporal inferior, y que está más implicada en la forma y el color. La información para estas dos vías corticales procede de las vías P y M procedentes de la retina. (**TM** = temporal media; **CGE** = cuerpo geniculado externo). (Adaptado de Van Essen y Gallant, 1994.)

específica de propiedades del campo visual en un momento determinado, es preciso que grupos independientes de células con funciones diferentes entren temporalmente en *asociación*. Como resultado de ello, tiene que haber un mecanismo por el cual el cerebro asocia de forma transitoria la información que es procesada de forma independiente por diferentes grupos de células en distintas regiones corticales. Este mecanismo, aún no especificado, recibe el nombre de *mecanismo de unión*.

Anne Treisman y sus colaboradores por un lado, y Bela Julesz por otro, han mostrado de forma independiente en estudios psicofísicos que esas asociaciones requieren una *atención* enfocada a elementos particulares del campo visual. Comenzaron tratando de comprender uno de los problemas estudiados por los primeros psicólogos del Gestalt: ¿de qué manera se enfoca la atención a un objeto del campo visual?, ¿qué características del objeto hacen que destaque del fondo? Treisman y Julesz hallaron que las propiedades elementales distintivas, como brillo, color y orientación de las líneas, crean límites distintivos. Por ejemplo, un área rectangular compuesta de pequeñas **x** crea límites distintivos que permiten sobresalir fácilmente en un campo de formas en **L** (Fig. 25-13A). En cambio, un área rectangular compuesta de formas en **T** sólo puede encontrarse tras una búsqueda cuidadosa de la figura, porque las formas en **T** sólo se diferencian de forma sutil del fondo de formas en **L** (Fig. 25-13B). En presentaciones experimentales como ésta, el tiempo necesario para hallar una forma singular aumenta con el número de formas singulares que aparecen en la presentación.

Basándose en estas observaciones, Treisman y Julesz sugieren que hay dos procesos secuenciales distintos implicados en la percepción visual. Un *proceso previo a la atención* se ocupa sólo de detectar objetos. Este proceso puede recorrer rápidamente la textura o las características globales de un objeto y centrarse en la distinción entre figura y fondo mediante la codificación en paralelo de las propiedades elementales útiles de la escena: color, orientación, tamaño o dirección del movimiento. En este punto es posible discernir una propiedad simple, como un borde o un contorno, pero no es posible detectar diferencias complejas de las combinaciones de las propiedades del objeto (Fig. 25-14). El procesamiento previo a la atención también se conoce como procesamiento de abajo arriba, ya que se centra en las propiedades de los elementos individuales de la escena y facilita el agrupamiento de los *objetos* de la percepción visual necesarios para distinguir entre figura y fondo.

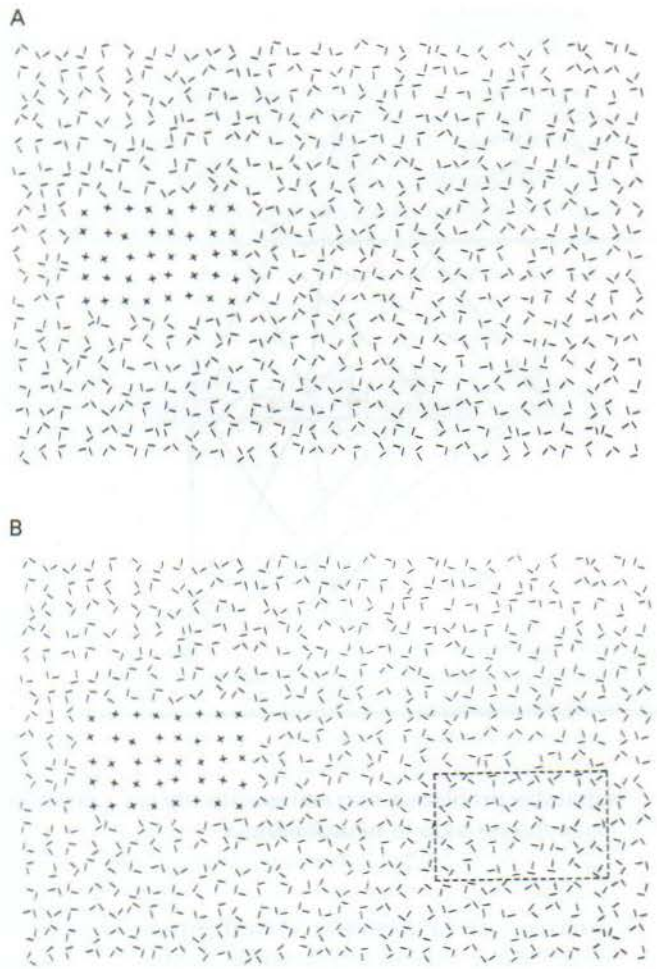


Figura 25-13. Algunas percepciones se obtienen por un barrido visual sin prestar atención; otras requieren una atención focal. Una pequeña subárea compuesta por x es fácil de reconocer de la zona que la rodea, simplemente mirando la figura (**A**). La figura también incluye una subárea compuesta por formas en T. ¿Puede descubrirlas? Para hacerlo, es preciso enfocar todas las regiones de la figura. La zona menos obvia está compuesta por formas T y aparece enmarcada en **B**. (Según Julesz y Bergen, 1983.)

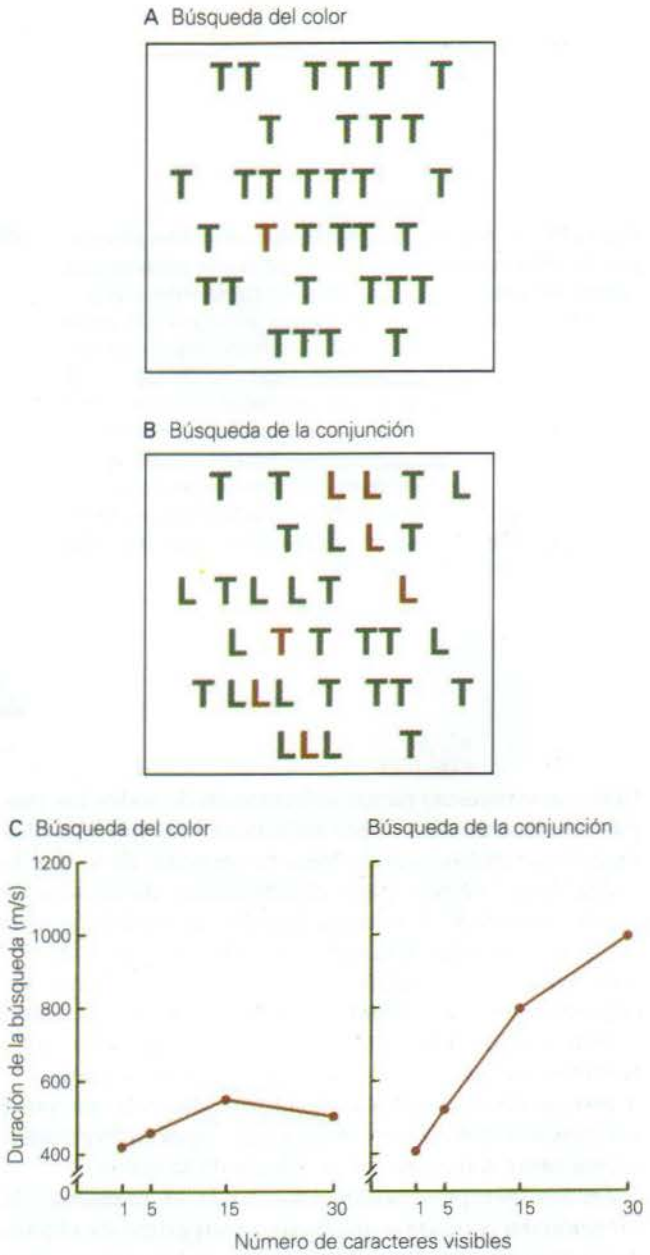


Figura 25-14. El tiempo de búsqueda de un sólo carácter es más breve cuando todos los caracteres difieren en un solo atributo que cuando lo hacen en dos o más atributos. Al examinando se le pide que reconozca si un carácter determinado está presente o no. El único estímulo en **A** «salta a los ojos» y, como se muestra en la búsqueda de color en **C**, los examinandos tardan aproximadamente el mismo tiempo en encontrar el estímulo tanto si hay muchos como pocos caracteres en la pantalla (**C**). Esto es compatible con un proceso sin prestar atención, en el que todos los atributos se visualizan a la vez. El carácter singular de **B** difiere por dos atributos y no salta a los ojos. En este caso de búsqueda de conjunción, cuantos más caracteres estén presentes tanto más tiempo lleva la búsqueda (**C**). Esto es compatible con una búsqueda seriada y con sucesivos cambios de atención. La mayoría de las búsquedas visuales probablemente utilizan una combinación de estos dos procesos. (Modificado de Treisman y cols., 1977 y Treisman, 1986).

Este agrupamiento inicial de *objetos* va seguido de un *proceso de atención* que selecciona y destaca las características segregadas aún por un objeto. En contraste con el procesamiento paralelo del sistema previo a la atención, el sistema de atención procesa de forma seriada. Este sistema de atención va de arriba abajo, ya que lo que se selecciona debe ser identificado con independencia de los elementos individuales de la escena.

Treisman ha sugerido que las distintas propiedades serían codificadas en diferentes *mapas de características* presentes en diferentes regiones del cerebro. Para resolver el problema de la unión, Treisman ha propuesto que puede haber un *mapa de rasgos sobresalientes* que codifica las conjunciones de características de la imagen (Fig. 25-15).

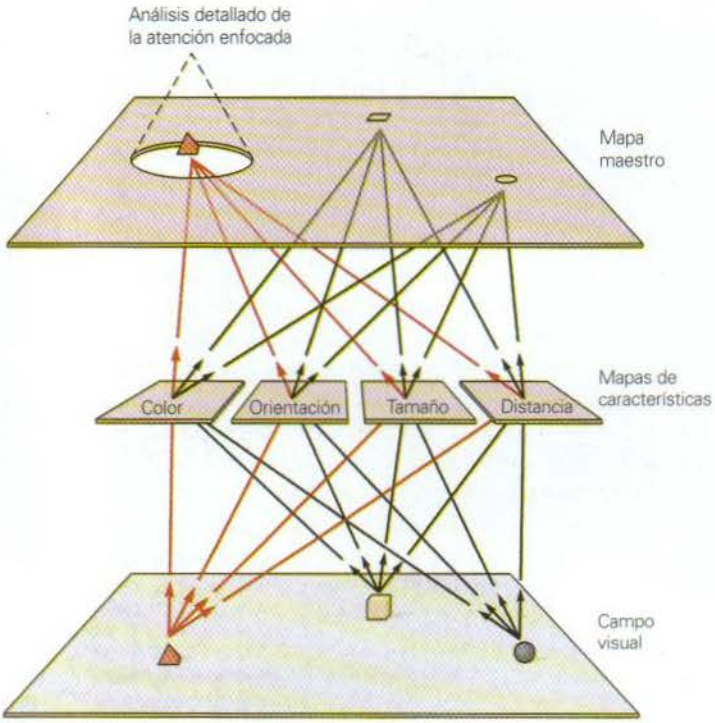


Figura 25-15. Modelo hipotético de cómo diferentes tipos de información visual procesados por separado se combinan para formar una imagen coherente. Las propiedades elementales de los objetos de un campo visual (como color, orientación, tamaño y distancia) son codificados en vías paralelas separadas, cada una de las cuales genera un mapa de rasgos. Las características seleccionadas a partir de estos mapas son integradas a continuación en un mapa maestro, que es una representación de las características que distinguen los objetos del fondo. La atención enfocada sólo se produce una vez que las características se han asociado en una pequeña región del mapa maestro. (Según Treisman, 1986.)

Este mapa maestro recibe información de todos los mapas de características, pero no retiene más que aquellos rasgos que distinguen el objeto de atención de lo que lo rodea. Una vez que estas características destacadas se han representado en el mapa maestro, es posible recuperar la información detallada asociada con cada característica mediante la referencia retrógrada a los mapas de características individuales. De esta manera, el mapa maestro puede combinar detalles de los mapas de características que son esenciales para el reconocimiento, y Treisman ha descrito la atención como la cola que pega las características unas a otras. En el Capítulo 28 estudiaremos otras soluciones al problema de la unión.

En los ejemplos presentados hasta el momento, la atención iba dirigida a un objeto o a un grupo de objetos en una escena. Michael Posner y sus colaboradores han observado que la atención no sólo va dirigida al objeto, sino también a la localización espacial del mismo. Posner concibe esta forma de atención como si se moviera de una parte a otra del campo visual, destacando objetos o lugares para el procesamiento visual selectivo. Otro punto de vista sería el de que la atención no es más que el resultado de una competición por la limitada capacidad visual existente en todos los estadios del sistema visual.

De qué forma se consigue la atención en el sistema visual? Treisman habla metafóricamente del foco de atención. ¿Cuál puede ser el interruptor para este foco? ¿Qué es lo que lo enciende? Como puede apreciarse por los datos presentados en éste y en capítulos anteriores (como el Capítulo 20), los mecanismos neuronales de atención y conocimiento consciente constituyen uno de los grandes problemas aún no resueltos de la percepción, y de hecho de toda la neurobiología.

El análisis de la atención visual puede proporcionar claves importantes sobre el conocimiento consciente

Como ya vimos en el Capítulo 20, el problema de la atención selectiva fue estudiado en primer lugar por William James en 1890. En su ensayo «The Stream of Thought» (La corriente del pensamiento), escribió lo siguiente:

> Vemos que la mente es en cada estadio un teatro de posibilidades simultáneas. La conciencia consiste en la comparación de éstas entre sí, la selección de algunas y la supresión del resto por medio del refuerzo y la inhibición de la atención. Los productos mentales más elevados y más elaborados son filtrados a partir de los datos elegidos por la facultad inmediatamente inferior de la masa de ellos ofrecida por la facultad situada más abajo, masa que a su vez ha sido filtrada previamente de una cantidad aún mayor de un material aún más sencillo, y así sucesivamente. En resumen, la mente actúa sobre los datos que recibe de una manera muy parecida a la de un escultor que trabaja sobre un bloque de piedra.

Una gran parte de la información sensitiva recibida por los receptores periféricos de nuestro cuerpo tiene que ser finalmente filtrada y eliminada del cerebro, de forma parecida a como despreciamos el fondo cuando enfocamos nuestra atención en una figura. Aunque el sistema visual contiene extensas vías paralelas para el

procesamiento simultáneo de diferentes tipos de información, la atención selectiva actúa para limitar la cantidad de esa información que alcanza los centros más altos de procesamiento en el cerebro. Como podemos ver en la dicotomía figura-fondo, la atención selectiva elimina algunas características, al tiempo que agudiza nuestra percepción de otras. En esta estrategia de «el ganador se lo lleva todo», algunos estímulos hacen resalte en la conciencia, mientras que otros retroceden a un reconocimiento borroso.

Es atractivo pensar que la exploración de la atención visual nos llevará a definir los mecanismos nerviosos de un tipo específico de conciencia. Pese a su importancia básica para los procesos mentales, el problema de la conciencia ha eludido hasta el momento los métodos reduccionistas. Pero como éste y los capítulos siguientes ilustran, la comprensión biológica de cualquier componente de la conciencia probablemente nos permitirá al menos vislumbrar el conocimiento de algunos de sus componentes más complejos: volición, intención y conocimiento de sí mismo. Si existe un conjunto común de mecanismos nerviosos como base de la conciencia, el estudio de la atención visual podría ponernos en el camino hacia un nuevo nivel del conocimiento de nosotros mismos.

Resumen

David Marr comenzaba su importante libro sobre las tareas informáticas de la visión con la siguiente cuestión: «¿Qué significa ver?» Su respuesta a esta visión es el proceso de descubrir a partir de imágenes lo que existe en el mundo visual y dónde está.

Ahora sabemos que el sistema visual del cerebro realiza esta tarea distribuyendo el procesamiento en muchas áreas corticales. Estudios clínicos y experimentos con animales han llevado a la conclusión de que cada área es responsable de un aspecto particular de la visión, como la profundidad, la forma, el movimiento o el color.

Sólo en tiempos recientes ha quedado claro que estas características son procesadas de forma paralela en vez de seriada. Dos vías (P y M) se originan en la retina y continúan en dos vías de procesamiento corticales que llevan a las cortezas parietal posterior y temporal inferior. Esta última vía está más implicada en la determinación del *qué*, mientras que la vía parietal posterior se ocupa más del *dónde*.

El descubrimiento de estas vías paralelas ha planteado un nuevo problema para el estudio de la percepción visual. La integración en una vía seriada se consigue de forma progresiva, por la transformación de la información transmitida de un área a la siguiente. En un sistema de vías paralelas, cada una de ellas con su propia función, la integración puede conseguirse tan sólo de forma interactiva.

¿Cómo y dónde se produce esta interacción en el sistema visual? En *A vision of the Brain* (Una visión del cerebro), Semir Zeki expone esta cuestión de manera sucinta:

> A primera vista, el problema de la integración puede parecer sumamente sencillo. Lógicamente no pide más que una cosa: que se junten todas las señales procedentes de las áreas visuales especializadas para «informar» sobre el resultado de sus operaciones a un área cortical maestra única. Esta área maestra sintetizará a continuación la información procedente de todas estas diversas fuentes y nos proporcionará la imagen final, o así podría uno pensarlo. Pero el cerebro tiene su propia lógica... Si todas las áreas visuales informan a una única área cortical maestra, ¿a quién o a qué envía su información esta única área?

Dicho de una forma más visual, ¿qué parte del cerebro está mirando la imagen visual proporcionada por el área maestra? El problema no es exclusivo de la percepción visual. ¿Qué es, por ejemplo, lo que escucha la música proporcionada por el área auditiva maestra, o qué huele el olor proporcionado por la corteza olfatoria maestra? De hecho, carece de sentido perseguir este diseño de *síntesis grandiosa*. Porque aquí nos encontramos ante un importante hecho anatómico: no hay ningún área cortical singular a la que se remitan todas las demás áreas corticales de forma exclusiva, ni en el sistema visual ni en ningún otro. En resumen, la corteza debe estar utilizando una estrategia diferente para generar la imagen visual integrada.

De hecho, existen amplias interacciones entre las vías visuales a casi todos los niveles corticales, así como conexiones recíprocas de los niveles más altos a los más bajos, tanto dentro de cada vía como entre ellas. Sencillamente, la interacción no está diferida hasta los últimos estadios del procesamiento visual. Esto habla también en contra de una síntesis grandiosa y sugiere que se producen síntesis a lo largo de toda la vía y entre las distintas vías. La integración perceptiva probablemente es un proceso que se desarrolla en múltiples estadios. Otros centros cerebrales que establecen conexiones con el sistema visual, y de los que se sabe que afectan a la atención visual, como la corteza prefrontal, el antemuro o el pulvinar del tálamo, pueden permitir a los mecanismos de la atención que establezcan correlaciones entre las corrientes de información visual para obtener una percepción coherente.

Aquí nos hemos ocupado de cómo vemos. Obviamente, la visión no es sólo importante para obtener información sobre el mundo que nos rodea, sino también para dirigir los movimientos del cuerpo. Es probable que una gran parte del procesamiento visual, en particular en la vía magnocelular y en la parietal posterior, que se ocupan de la movilidad y las relaciones espaciales, sea esencial para el control del movimiento. El simple hecho de moverse requiere un análisis complejo de los estímulos visuales. Más adelante volveremos a ocuparnos de la guía visual del movimiento, cuando estudiemos el sistema motor.

Eric R. Kandel
Robert H. Wurtz

Lecturas seleccionadas

Desimone R, Duncan J. 1995. Neural mechanisms of selective visual attention. Annu Rev Neurosci 18:193-222.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. Cerebral Cortex 1:1-47.

Gregory RL. 1978. *Eye and Brain: The Psychology of Seeing*, 3rd ed. New York: McGraw-Hill.

Hochberg JE. 1978. *Perception*, 2nd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Hubel DH. 1988. *Eye, Brain and Vision*. New York: Scientific American Library.

Marr D. 1982. *Vision: A Computational Investigation Into the Human Representation and Processing of Visual Information*. San Francisco: Freeman.

Posner MI, Petersen SE. 1990. The attention system of the human brain. Annu Rev Neurosci 13:25-42.

Posner MI, Raichle ME. 1994. *Images of Mind*. New York: Scientific American Library.

Rock I, Palmer S. 1990. The legacy of Gestalt psychology. Sci Am 263(6):84-90.

Teuber ML. 1974. Sources of ambiguity in the prints of Maurits C. Escher. Sci Am 231(1):90-104.

Treisman A. 1986. Features and objects in visual processing. Sci Am 255(5):114-125.

Van Essen DC, Gallant JL. 1994. Neural mechanisms of form and motion processing in the primate visual system. Neuron 13:1-10.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain*. Oxford: Blackwell Scientific.

Referencias

Allman JM, Kaas JH. 1971. Representation of the visual field in striate and adjoining cortex of the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). Brain Res 35:89-106.

Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J. 1997. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. Annu Rev Neurosci 20:303-330.

Bergen JR, Julesz B. 1983. Rapid discrimination of visual patterns. IEEE Trans Syst Man Cybern SMC-13:857-863.

Bregman, AL. 1981. Asking the "what for" question in auditory perception. In: M Kubovy and JR Pomerantz, (eds). *Perceptual Organization*, p. 99. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Brown R, Herrnstein RJ. 1975. *Psychology*. Boston: Little, Brown.

Colby CL, Duhamel J-R, Golberg ME. 1995. Oculocentric spatial representation in parietal cortex. Cereb Cortex 5:470-481.

Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. 1991. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. J Neurosci 11:2383-2402.

Desimone R, Ungerleider LG. 1989. Neural mechanisms of visual processing in monkeys. In: F Boller, J Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology*, pp. 267-299. Amsterdam: Elsevier.

DeYoe EA, Van Essen DC. 1988. Concurrent processing streams in monkey visual cortex. Trends Neurosci 11:219-226.

Escher MC. 1971. *The Graphic Work of M. C. Escher*. New ed., rev. and exp. New York: Ballantine Books.

Farah MJ. 1990. *Visual Agnosias*. Cambridge, MA: MIT Press.

Geschwind N. 1979. Specializations of the human brain. Sci Am 241(3):180-199.

Gleitman H. 1986. *Psychology: The Psychology of Seeing*, 3rd ed. New York: Norton.

Goodale MA, Meenan JP, Bülthoff HH, Nicolle DA, Murphy KJ, Racicot CI. 1994. Separate neural pathways for the visual analysis of object shape in perception and prehension. Curr Biol 4:604-610.

Haxby JV, Horwitz B, Ungerleider LG, Maisog JM, Pietrini P, Grady CL. 1994. The functional organization of human extrastriate cortex: a PET-rCBF study of selective attention to faces and locations. J Neurosci 14(11):6336-6353.

James W. [1890] 1981. *The Principles of Psychology: The Works of William James*, Vol. 1. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Julesz B. 1984. Toward an axiomatic theory of preattentive vision. In: GM Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Dynamic Aspects of Neocortical Function*, pp. 585-612. New York: Wiley.

Kaas JH. 1989. Changing concepts of visual cortex organization in primates. In: JW Brown (ed). *Neuropsychology of Visual Perception*, pp. 3-32. Hillsdale, NJ: Erlbaum

Kolb B, Whishaw IQ. 1985. *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 2nd ed. New York: Freeman.

Livingstone MS. 1988. Art, illusion and the visual system. Sci Am 258(1):78-85.

Marshall WH, Talbot SA. 1942. Recent evidence for neural mechanisms in vision leading to a general theory of sensory acuity. In: H Kluver (ed). *Visual Mechanisms*, pp. 117-164. Lancaster, PA: Cattell.

Nakayama K, Shimojo S. 1990. Toward a neural understanding of visual surface representation. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:911-924.

Posner MI (ed). 1989. *Foundations of Cognitive Science*. Cambridge, MA: MIT Press.

Ramachandran VS. 1987. Interaction between colour and motion in human vision. Nature 328:645-647.

Ramachandran VS. 1988. Perceiving shape from shading. Sci Am 259(2):76-83.

Rock I. 1984. *Perception*. New York: Scientific American Library.

Talbot SA, Marshall WH. 1941. Physiological studies on neural mechanisms of visual localization and discrimination. Am J Ophthalmol 24:1255-1264.

Treisman A, Gormican S. 1988. Feature analysis in early vision: evidence from search asymmetries. Psychol Rev 95:15-48.

Treisman A, Sykes M, Gelade G. 1977. Selective attention stimulus integration. In S Dornie (ed). *Attention and performance VI*, pp. 333-361. Hilldale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Ungerleider LG, Mishkin M. 1982. Two cortical visual systems. In: DJ Ingle, MA Goodale, RJW Mansfield (eds). *Analysis of Visual Behavior*, pp. 549-586. Cambridge, MA: MIT Press.

Van Essen DC, Gallant JL. 1994. Neural mechanisms of form and motion processing in the primate visual system. Neuron 13:1-10.

Zeki S, Shipp S. 1988. The functional logic of cortical connections. Nature 355:311-317.

26

El procesamiento visual en la retina

En la retina se encuentra la capa de receptores del ojo

- Existen dos tipos de fotorreceptores: bastones y conos
- Los bastones detectan la penumbra
- Los conos intervienen en la visión de los colores
- Los pigmentos visuales de los fotorreceptores absorben la luz

La conversión de la luz es consecuencia de una cascada de fenómenos bioquímicos de tres fases que se producen en los fotorreceptores

- Fase 1: la luz activa las moléculas de pigmento de los receptores
- Fase 2: la activación de las moléculas de pigmento reduce la concentración citoplásmica de GMP cíclico
- Fase 3: la reducción de la concentración de GMP cíclico cierra los canales iónicos regulados por el GMPc, lo que se traduce en hiperpolarización del fotorreceptor

Los fotorreceptores se adaptan lentamente a los cambios de la intensidad de la luz

Las eferencias de la retina son transportadas por las células ganglionares

- El campo receptivo de la célula ganglionar tiene un centro y una periferia antagonistas
- Las células ganglionares están especializadas en la detección de contrastes y de cambios rápidos de la imagen visual
- Células ganglionares especializadas procesan distintos aspectos de la imagen visual

Las señales procedentes de los fotorreceptores llegan a las células ganglionares a través de una red de interneuronas

- Las células bipolares llevan las señales desde los conos a las células ganglionares a través de vías directas o indirectas
- La organización de los campos receptores de las células bipolares consta de un centro y una periferia
- Diversas clases de células bipolares tienen conexiones excitadoras con las clases correspondientes de células ganglionares

Resumen

LA PERCEPCIÓN VISUAL SE INICIA en la retina y consta de dos estadios. La luz que penetra a través de la córnea se proyecta sobre la parte posterior del ojo, donde un órgano especializado, la retina, la convierte en señales eléctricas que, a continuación, son enviadas a través del nervio óptico hacia los centros superiores del cerebro donde sufren un nuevo procesamiento, necesario para la percepción. En este capítulo se describe el procesamiento nervioso de las señales visuales en la retina y en los 3 capítulos siguientes se explica, en cuanto a fisiología celular, la forma en que el procesamiento de los centros superiores permite la percepción de la forma, el movimiento y el color.

La retina merece un estudio cuidadoso por varias razones. En primer lugar, ayuda a conocer la conversión sensitiva en general, ya que probablemente sus fotorreceptores sean las células receptoras más investigadas. En segundo lugar, a diferencia de otras estructuras sensitivas como el caracol o algunos receptores somáticos de la piel, la retina no es un órgano periférico sino que forma parte del sistema nervioso central y su organización sináptica es similar a la de las demás estructuras nerviosas. A la vez, la retina es relativamente sencilla en comparación con otras regiones encefálicas. Sólo contiene cinco clases principales de neuronas, unidas mediante un intrincado, pero ordenado, patrón de conexiones y formando una organización anatómica en capas. Esta combinación de diversidad fisiológica y organización es-

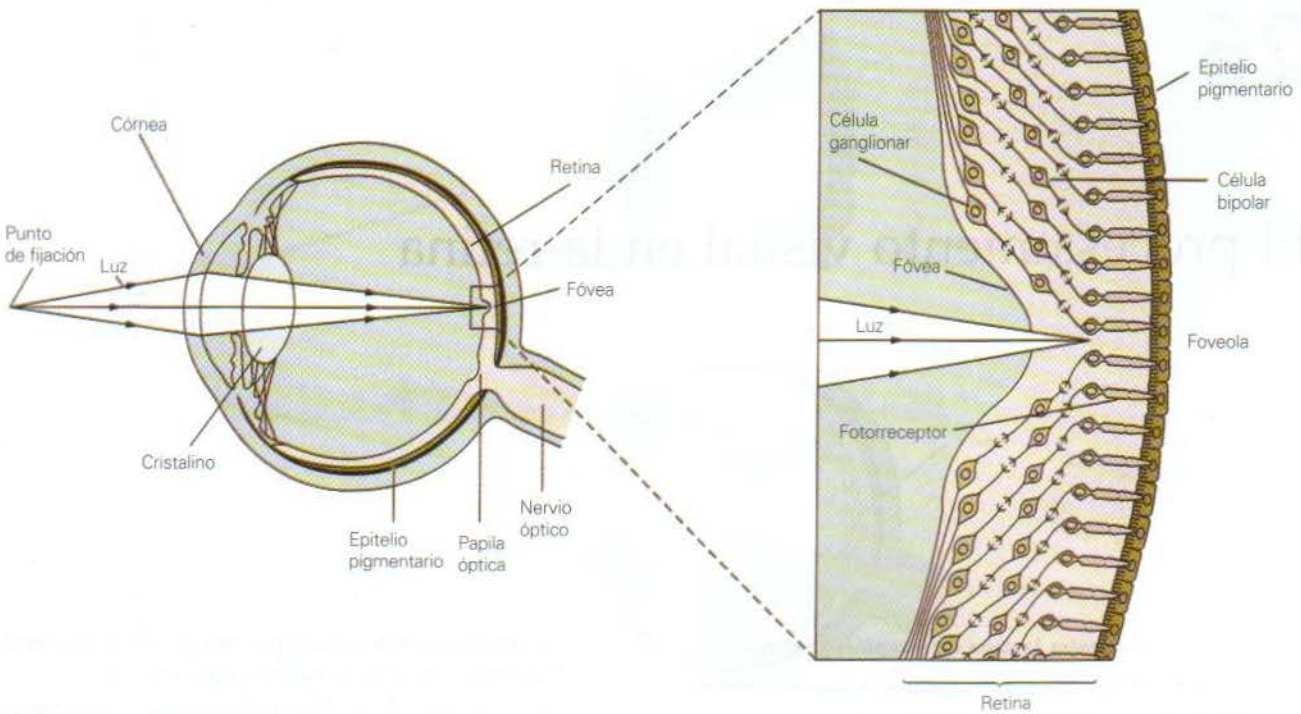


Figura 26-1. Los fotorreceptores se encuentran en la retina. A la **izquierda** se muestra la localización de la retina en el interior del ojo. A la **derecha** se representa un detalle de la retina en la fóvea (se ha simplificado el diagrama eliminando las conexiones laterales en las que intervienen interneuronas; véase la Fig. 26-6). En casi toda la superficie de la retina, la luz ha de pasar a través de varias capas de células nerviosas y de sus prolongaciones antes de alcanzar los fotorreceptores. En la foveola o centro de la fóvea, estas neuronas proximales se desvían hacia los lados para que la luz disponga de un camino directo hacia los fotorreceptores. Ello hace que la imagen visual recibida en la foveola sea la menos distorsionada.

tructural relativamente simple hace de la retina un órgano útil para comprender la forma en que los complejos circuitos nerviosos del encéfalo procesan la información.

Por estas razones, se describe aquí el procesamiento nervioso con un detalle considerable. El capítulo se divide en dos partes. En la primera se expone el proceso de conversión de la luz en señales eléctricas por los fotorreceptores. En la segunda se consideran los mecanismos por los que otras neuronas de la retina dan forma a las señales antes de que sean enviadas al encéfalo, así como la organización de las conexiones sinápticas entre las neuronas retinianas para llevar a cabo este procesamiento. Sin embargo, antes de estudiar la fotoconversión se revisarán la organización de la retina y las propiedades fisiológicas básicas de las células fotorreceptoras.

En la retina se encuentra la capa de receptores del ojo

El ojo está diseñado para que la imagen visual se enfoque sobre la retina con la mínima distorsión óptica posible. La córnea y el cristalino enfocan la luz, que atraviesa después el humor vítreo ocupante de la cavidad ocular, antes de alcanzar los fotorreceptores retinianos (Fig. 26-1). La retina se encuentra por delante del epitelio pigmentario que reviste la parte posterior del ojo. Las células del epitelio pigmentario contienen el pigmento negro melanina, que absorbe toda la luz que no es capturada por la retina. Se evita así que la luz se refleje en la parte posterior del ojo y vuelva de nuevo a la retina (lo que degradaría la imagen visual).

Como los receptores se encuentran en la parte posterior del ojo inmediatamente por delante del epitelio pigmentario, todas las demás células de la retina están por delante de ellos, es decir, más cerca del cristalino. En consecuencia, la luz ha de atravesar varias capas de neuronas retinianas antes de alcanzar los fotorreceptores. Para permitir que la luz llegue a ellos sin ser absorbida ni sufrir dispersiones importantes (que distorsionarían la imagen visual), los axones de las neuronas de las capas proximales de la retina son amielínicos, lo que hace que estas capas sean relativamente transparentes. Además, en una región de la retina, la *fóvea*, los cuerpos celulares de las neuronas retinianas proximales se encuentran desviados hacia la periferia, lo que permite a los fotorreceptores recibir la imagen visual con la menor distorsión posible (Fig. 26-1). Esta desviación es más pronunciada en el centro de la fóvea, la *foveola*. Por tanto, el ser humano mueve constantemente sus ojos para que las escenas de interés se proyecten en la fóvea. En la retina existe tam-

Cuadro 26-1. Diferencias entre bastones y conos y entre sus sistemas nerviosos

Bastones	Conos
Gran sensibilidad a la luz, especializados en la visión nocturna	Menos sensibilidad; especializados en la visión diurna
Más fotopigmento; capturan más luz	Menos fotopigmento
Gran amplificación, detección de fotones únicos	Menor amplificación
Baja resolución temporal: respuesta lenta, tiempo de integración prolongado	Gran resolución temporal: respuesta rápida, tiempo de integración breve
Más sensibles a la luz dispersa	Más sensibles a los rayos axiales directos
Sistema de bastones	**Sistema de conos**
Escasa agudeza; ausencia en la fóvea central, vías retinianas muy convergentes	Gran agudeza: concentrado en la fóvea, vías retinianas dispersas
Acromático: un tipo de pigmento	Cromático: tres tipos de conos, cada uno con un pigmento distinto que es más sensible a una región diferente del espectro de luz visible

bién otra región, llamada papila óptica, por donde las fibras del nervio óptico salen de ella. En esta región no hay fotorreceptores, siendo por tanto una mancha ciega en el campo visual (véase la Fig. 27-2). La proyección del campo visual en las dos retinas se describe en el Capítulo 27.

Existen dos tipos de fotorreceptores: bastones y conos

En la retina humana hay dos tipos de fotorreceptores: los bastones y los conos. Estos últimos son los responsables de la visión diurna: las personas que pierden la función de los conos son legalmente ciegas. Los bastones intervienen en la visión nocturna; la pérdida total de los bastones sólo produce ceguera nocturna. Los bastones son muy sensibles a la luz, por lo que funcionan bien con la escasa luz del crepúsculo o durante la noche, cuando la mayoría de los estímulos son demasiado débiles para producir la excitación de los conos.

El rendimiento de los conos es mejor que el de los bastones en todos los aspectos de la visión, salvo en la detección de los estímulos débiles. La visión mediada por los conos tiene mayor agudeza que la mediada por los bastones y proporciona una mejor resolución de los cambios rápidos de la imagen visual (es decir, su resolución temporal es mejor). También intervienen en la visión del color. Aunque la sensibilidad a la luz del sistema de los bastones es mayor que la de los conos, aquél es acromático. Estas diferencias funcionales se deben en parte a las propiedades intrínsecas de los conos y los bastones y en parte a las conexiones que establecen con las demás neuronas de la retina (los sistemas de bastones y conos).

Los factores más importantes que contribuyen a estas diferencias se resumen en el Cuadro 26-1 y se exponen a continuación.

Los bastones detectan la penumbra

Los bastones poseen mayor cantidad de pigmento visual que los conos, lo que les permite capturar más luz. Más importante aún es el hecho de que los bastones amplifican las señales en mayor medida que los conos. Un solo fotón puede provocar una respuesta eléctrica detectable en un bastón, pero para obtener una respuesta similar de un cono, éste debe absorber cientos o miles de fotones. Además, el sistema de los bastones es muy convergente: muchos bastones establecen sinapsis con la misma interneurona diana, conocida como célula bipolar (véase más adelante). Por tanto, las señales procedentes de los bastones se reúnen en la célula bipolar reforzándose entre sí, potenciando las señales provocadas por la luz en cada receptor individual y aumentando las posibilidades de que el encéfalo detecte la luz débil. Por el contrario, sólo unos cuantos conos convergen sobre cada célula bipolar. De hecho, los conos de la foveola tienen un diámetro pequeño, se hallan muy próximos entre sí en el espacio y no convergen en absoluto; cada célula bipolar recibe los impulsos procedentes de un solo cono.

Los conos intervienen en la visión del color

Existen tres tipos de conos, cada uno de ellos con un pigmento visual sensible a una parte diferente del espectro luminoso (véase más adelante). Como se verá en el Capítulo 29, el encéfalo obtiene la información relativa al color comparando las respuestas de los tres tipos de conos. Por el contrario, todos los bastones tienen el mismo tipo de pigmento, por lo que todos responden de la misma forma a longitudes de onda distintas.

Aunque el número de bastones es unas 200 veces mayor que el de conos, la resolución espacial del sistema de conos es mucho mejor por dos razones. En primer lugar,

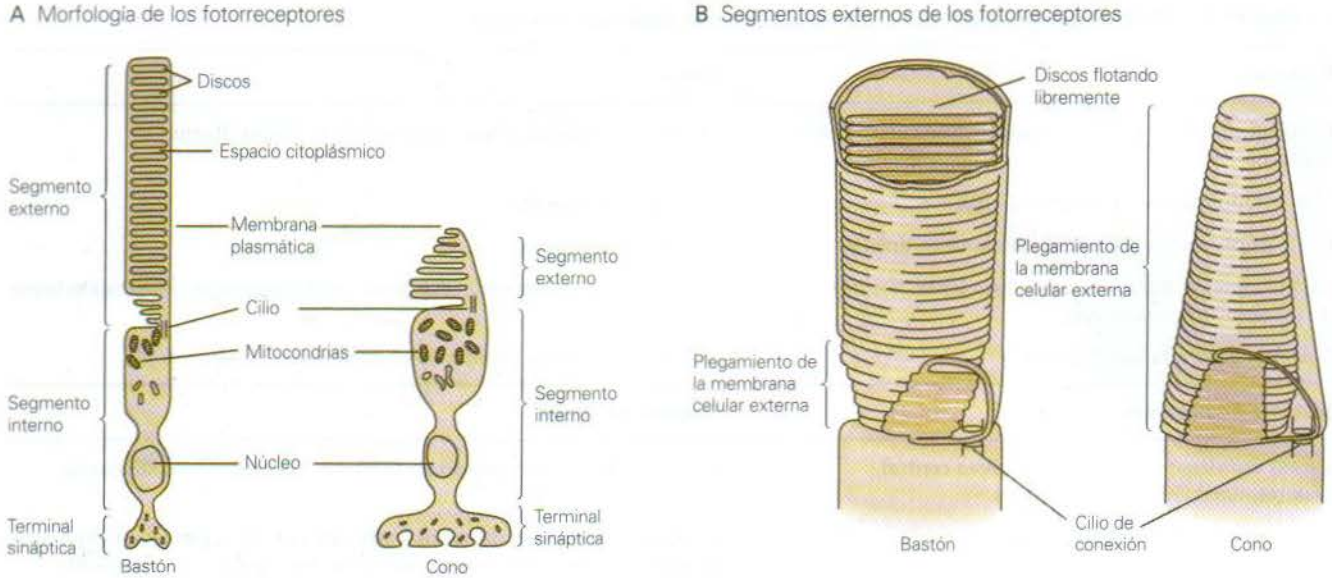


Figura 26-2. La estructura de los dos tipos de fotorreceptores, conos y bastones, es similar. (Adaptado de O'Brien 1982 y Young 1970.)

A. Tanto los conos como los bastones disponen de segmentos internos y externos conectados por un cilio. El segmento interno contiene el núcleo celular y a la mayor parte de la maquinaria biosintética. En el segmento externo se encuentra el aparato de conversión de la luz.

B. El segmento externo consiste en una pila de discos membranosos que contienen los fotopigmentos que absorben la luz. Estos discos se forman por invaginación de la membrana plasmática en los dos tipos de células. Sin embargo, en los bastones, los discos se separan de la membrana y flotan libremente en el segmento externo, mientras que en los conos los discos siguen formando parte de la membrana plasmática.

como muchos bastones vecinos convergen en una sola células bipolar, ésta promedia las diferencias de las respuestas de unos y otros. En segundo lugar, los conos se concentran en la fóvea, lugar donde la distorsión de la imagen visual es menor.

Como algunos otros receptores sensoriales, los bastones y los conos no disparan potenciales de acción sino que responden a la luz con cambios graduales de los potenciales de membrana. La respuesta de los bastones es lenta, de forma que los efectos de todos los fotones absorbidos durante un intervalo de 100 ms se suman. Ello permite a los bastones detectar pequeñas cantidades de luz, pero les impide resolver la luz que parpadea a una velocidad superior a unos 12 Hz. La respuesta de los conos es mucho más rápida, lo que les permite detectar parpadeos de hasta 55 Hz o más.

Los pigmentos visuales de los fotorreceptores absorben la luz

Tanto los conos como los bastones tienen tres regiones funcionales fundamentales (Fig. 26-2):

1. El *segmento externo*, localizado en la superficie más externa o distal de la retina y especializado en la fotoconversión.
2. El *segmento interno*, localizado en la zona más proximal de la retina y en el que se encuentra el núcleo de la célula y la mayor parte de su maquinaria de biosíntesis.
3. La *terminal sináptica*, que establece contacto con las células objeto de la acción de los fotorreceptores.

Los segmentos externos de los bastones y los conos están totalmente ocupados por los pigmentos visuales que absorben la luz. Cada molécula de pigmento está formada por una pequeña molécula que absorbe la luz unida a una gran proteína que se extiende por la membrana. Los conos y los bastones poseen un número notablemente grande de estas proteínas de membrana (hasta 10^8 cada célula), ya que, en sus segmentos externos, disponen de un elaborado sistema de discos membranosos apilados que aumentan de manera considerable la superficie de sus membranas (Fig. 26-2B). Estos discos se desarrollan como una serie de invaginaciones de la membrana plasmática de la célula, organizadas como una pila de monedas. En los conos, los discos se continúan con la membrana celular, mientras que en los bastones se separan de ella y se convierten en organelas intracelulares.

Al igual que las demás neuronas, los fotorreceptores no tienen capacidad de división, pero sus segmentos externos están sometidos a una renovación constante. Los nuevos discos se forman a gran velocidad; los bastones sintetizan alrededor de tres discos cada hora. Los viejos se desprenden del extremo de los fotorreceptores y son

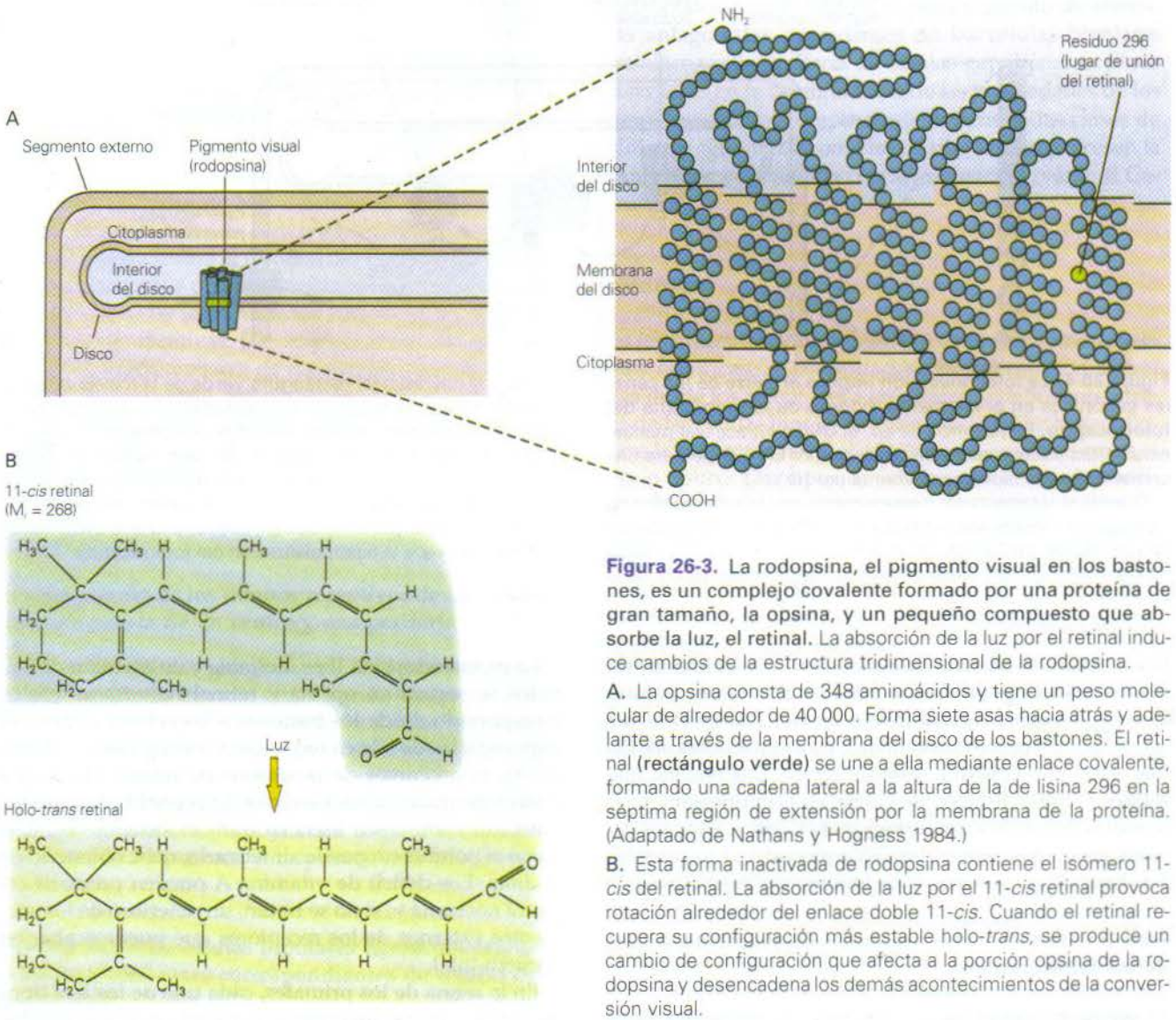


Figura 26-3. La rodopsina, el pigmento visual en los bastones, es un complejo covalente formado por una proteína de gran tamaño, la opsina, y un pequeño compuesto que absorbe la luz, el retinal. La absorción de la luz por el retinal induce cambios de la estructura tridimensional de la rodopsina.

A. La opsina consta de 348 aminoácidos y tiene un peso molecular de alrededor de 40 000. Forma siete asas hacia atrás y adelante a través de la membrana del disco de los bastones. El retinal **(rectángulo verde)** se une a ella mediante enlace covalente, formando una cadena lateral a la altura de la de lisina 296 en la séptima región de extensión por la membrana de la proteína. (Adaptado de Nathans y Hogness 1984.)

B. Esta forma inactivada de rodopsina contiene el isómero 11-*cis* del retinal. La absorción de la luz por el 11-*cis* retinal provoca rotación alrededor del enlace doble 11-*cis*. Cuando el retinal recupera su configuración más estable holo-*trans*, se produce un cambio de configuración que afecta a la porción opsina de la rodopsina y desencadena los demás acontecimientos de la conversión visual.

eliminados por la actividad fagocitaria de las células epiteliales pigmentarias.

La conversión de la luz es consecuencia de una cascada de fenómenos bioquímicos de tres fases que se producen en los fotorreceptores

La absorción de la luz por los pigmentos visuales de los bastones y los conos activa una cascada de fenómenos, provocando un cambio de los flujos iónicos que tiene lugar a través de la membrana plasmática de estas células y, por tanto, un cambio del potencial de membrana. Una molécula esencial en la cascada es el nucleótido cíclico 3'-5' monofosfato de guanosina (GMPc). En los bastones, la molécula (GMPc) actúa como segundo mensajero y transporta la información a través del citoplasma situado entre los discos que flotan libremente en la zona donde se absorbe la luz, hasta la membrana plasmática de la célula, donde se produce la alteración de los flujos iónicos. En los conos, debido a la continuidad entre los discos y la membrana plasmática, no es necesario un mensajero citoplásmico; sin embargo, en estas células el GMPc se usa del mismo modo que en los bastones. El GMP cíclico controla los flujos de iones, abriendo unas clases especiales de canales iónicos, los canales iónicos regulados por el GMPc, y permitiendo que una corriente de entrada, que transporta sobre todo iones de Na^+, penetre en la célula.

En la oscuridad, la concentración de GMPc es relativamente elevada, lo que determina que los canales regulados por esta molécula se encuentren abiertos y permitan

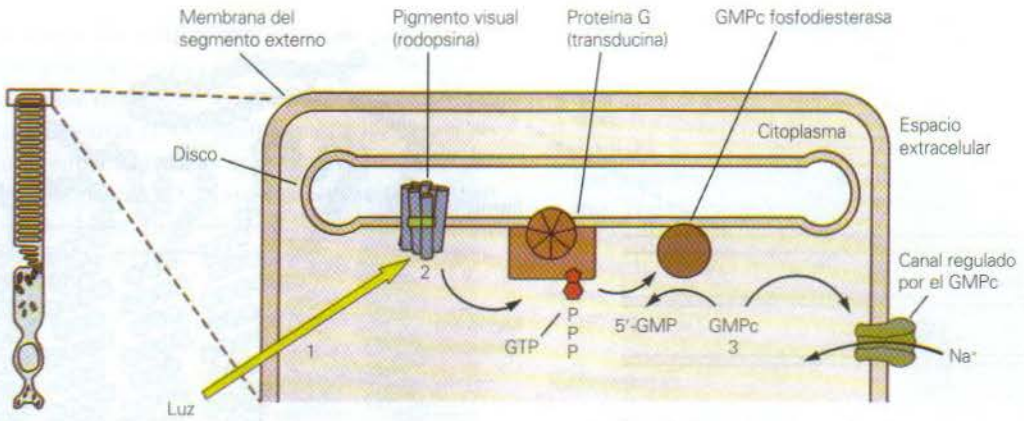


Figura 26-4. La fotoconversión implica el cierre de los canales catiónicos en el segmento externo de la membrana del fotorreceptor. En ausencia de luz, el GMPc intracelular mantiene abiertos estos canales de cationes, por los que penetra una corriente creada fundamentalmente por Na^+.

Cuando el fotorreceptor (representado aquí por un bastón) recibe luz, los canales regulados por el GMPc se cierran mediante un proceso de tres pasos: (**1**) Absorción de la luz con activación de las moléculas de pigmento (rodopsina en los bastones) de la membrana del disco (el **rectángulo verde** de la molécula de rodopsina representa la porción que absorbe la luz, es decir, el retinal). (**2**) El pigmento activado estimula una proteína G (la transducina en los bastones) que, a su vez, activa la GMPc fosfodiesterasa. Esta enzima cataliza la degradación de GMPc a 5'-GMP. (**3**) Cuando la concentración de GMPc disminuye, los canales regulados por él se cierran, lo que reduce la corriente de entrada y provoca la hiperpolarización del fotorreceptor.

la corriente de entrada que mantiene a la célula en un estado relativamente despolarizado. Por tanto, la fotoconversión tiene lugar a través de tres fases: (1) la luz activa los pigmentos visuales, (2) estas moléculas activadas estimulan la GMPc fosfodiesterasa, una enzima que reduce la concentración de GMPc en el citoplasma, y (3) la reducción de la concentración de GMPc cierra los canales regulados por él, hiperpolarizando al fotorreceptor. Examinemos ahora estos fenómenos paso a paso.

Fase 1: la luz activa las moléculas de pigmento de los fotorreceptores

El pigmento visual de los bastones, la rodopsina, tiene dos partes. La porción proteica, u *opsina*, se encuentra en la membrana que forma el disco y, por sí misma no absorbe luz. La porción que absorbe la luz, el *retinal*, es un derivado de la vitamina A. Esta sustancia puede adoptar varias configuraciones isométricas distintas, dos de las cuales son importantes para las distintas fases del ciclo visual. En la forma inactiva, la rodopsina contiene el isómero 11-*cis* del retinal, que se adapta cómodamente a un lugar de unión de la molécula de opsina (Fig. 26-3A).

La activación de la rodopsina se inicia con la absorción de luz, que induce un cambio de la configuración del retinal, que pasa de 11-*cis* a holo-*trans* (Fig. 26-3B). Esta reacción es el único paso de la visión que depende de la luz. Debido a este cambio de configuración, el retinal pierde su adaptación al lugar de unión en la opsina. Por tanto, ésta, a su vez, cambia también su conformación y adopta una forma semiestable llamada metarrodopsina II, que pone en marcha el segundo paso de la fotoconversión.

La metarrodopsina II es inestable y en cuestión de minutos se separa en opsina y retinal holo-*trans*, que es transportado desde los bastones a las células epiteliales pigmentarias donde es reducido a retinol 11-*cis* (vitamina A), el precursor de la síntesis de retinal 11-*cis*, que vuelve de nuevo a los bastones. El retinal holo-*trans* es, pues, un compuesto esencial para el sistema visual y, como el hombre no puede sintetizarlo, debe obtenerlo de la dieta. Los déficit de vitamina A pueden producir ceguera nocturna y, si no se tratan, un deterioro de los segmentos externos de los receptores que puede acabar en ceguera total.

En la retina de los primates, cada uno de los tres tipos de conos contiene un pigmento distinto que es el óptimo para absorber la luz de las distintas regiones del espectro de la luz visible. Lo mismo que en los bastones, el pigmento visual de los conos consta de dos partes: una proteína llamada opsina de los conos y una porción que absorbe la luz, el 11-*cis* retinal. Cada tipo de pigmento de los conos contiene una isoforma distinta de opsina de los conos que interactúa de distinta manera con el 11-*cis* retinal, haciéndolo más sensible a una región concreta del espectro visible. La existencia de tres tipos de conos con distintas características de absorción constituye la base de la visión trivariante del color del ser humano (véase el Capítulo 29).

Fase 2: la activación de las moléculas de pigmento reduce la concentración citoplásmica de GMP cíclico

La activación de las moléculas de pigmento por la luz reduce la concentración citoplásmica del segundo men-

Recuadro 26-1. La corriente de la oscuridad

En la oscuridad, dos corrientes predominan en el fotorreceptor. Una corriente de entrada, que se limita al segmento externo del fotorreceptor, fluye por los canales regulados por el GMPc; al mismo tiempo, una corriente de salida de K^+ fluye por canales no regulados y selectivos para este ion, similares a los de las demás neuronas y que sólo se encuentran en el segmento interno. La corriente de salida conducida a través de los canales de K^+ tiende a hiperpolarizar el fotorreceptor hacia el potencial de equilibrio del K^+ (alrededor de –70 mV). La corriente de entrada tiende a despolarizarlo. Pese a estos grandes flujos, el fotorreceptor puede mantener concentraciones intracelulares estables de Na^+ y de K^+ gracias a la elevada densidad de bombas de Na^+-K^+ que posee en su segmento interno y que bombean Na^+ hacia el exterior y K^+ hacia el interior de la célula (Fig. 26-5A).

En la oscuridad, la concentración citoplásmica de GMPc es alta, lo que mantiene abiertos los canales regulados por él y permite una corriente de entrada estable, llamada corriente de la oscuridad (Fig. 26-5B). La consecuencia es que, en la oscuridad, el potencial de membrana del fotorreceptor es de alrededor de –40 mV, una despolarización significativamente mayor que la de la mayor parte de las neuronas. Cuando la luz reduce la concentración de GMPc y, por tanto, se cierran los canales regulados por él, la corriente de entrada que fluye por dichos canales disminuye y la célula se hiperpolariza (Fig. 26-5C).

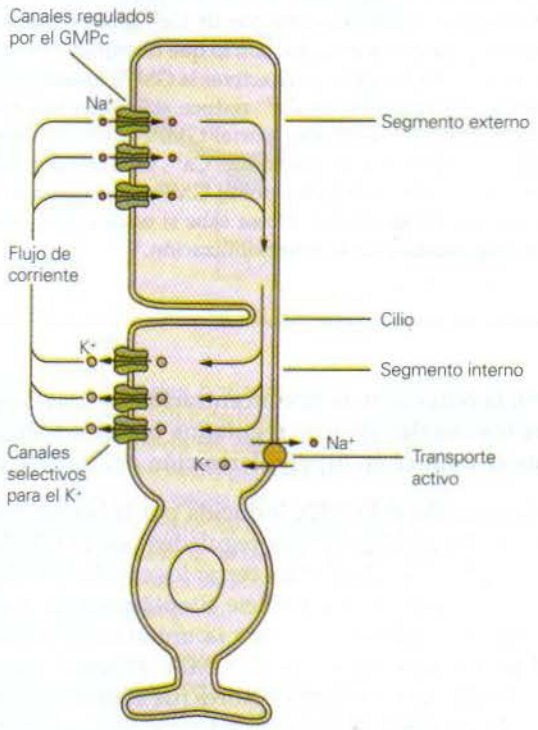


Figura 26-5A. Una corriente de entrada penetra en el receptor a través de los canales regulados por el GMPc y otra de salida fluye por canales de K^+ no regulados. Las bombas de transporte activo (Na^+-K^+) mantienen estables las concentraciones de Na^+ y de K^+.

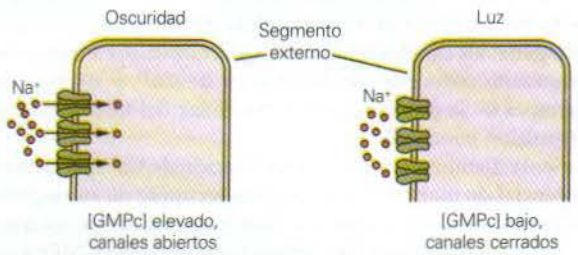


Figura 26-5B. El descenso de las concentraciones citoplásmicas de GMPc cierra los canales regulados por él.

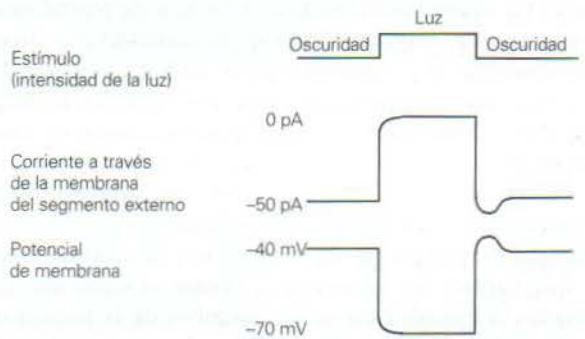


Figura 26-5C. La luz intensa suprime la corriente de entrada de –50 pA, hiperpolarizando la célula a –70 mV, es decir, al potencial de equilibrio para el K^+. Una luz de intensidad media podría hiperpolarizar la célula hasta potenciales de entre –40 y –70 mV.

sajero GMPc. La concentración de este último está controlado por dos enzimas. Sintetizado a partir del GTP por la guanilil ciclasa, se degrada a 5′-GMP por acción de la GMPc fosfodiesterasa, una proteína asociada periféricamente a la membrana de los discos (véase la Fig. 26-4). La concentración de GMPc depende de la luz, porque la GMPc fosfodiesterasa está controlada a su vez por los pigmentos visuales. En la oscuridad, la actividad de la GMPc fosfodiesterasa es débil y, por tanto, la concentración de GMPc es relativamente alta. La activación de las moléculas de pigmento por la luz induce la activación de la fosfodiesterasa, que degrada al GMPc y reduce su concentración.

La fotoactivación de una sola molécula de rodopsina puede inducir a la hidrólisis de más de 10^5 moléculas de GMPc por segundo. Una molécula de rodopsina activada se difunde en la membrana de los discos y activa cientos de moléculas de la proteína reguladora transducina, cada

Recuadro 26-2. Calcio y adaptación a la luz

El calcio regula la función de varias proteínas de la vía de la fotoconversión. La recuperación del potencial de membrana de los conos y la desensibilización subyacente a la adaptación a la luz están mediadas por la lenta disminución de la concentración del Ca^{2+} en el segmento externo del cono que tiene lugar durante la iluminación prolongada (durante la adaptación a la oscuridad, se producen los cambios opuestos).

En la oscuridad se produce un flujo constante de Ca^{2+} hacia el segmento externo del cono, en el que penetra a través de los canales regulados por el GMPc. (El calcio representa alrededor de la séptima parte de la corriente que pasa por estos canales). El Ca^{2+} que penetra es expulsado mediante un transportador de Ca^{2+} especializado existente en la membrana del segmento externo, lo que permite mantener constantes las concentraciones de este ion en esta región de la célula. Durante la iluminación prolongada, los canales regulados por el GMPc se cierran, con la consiguiente reducción de la entrada de Ca^{2+} y disminución progresiva de la concentración intracelular del ion, puesto que su expulsión continúa.

La lenta disminución de la concentración de Ca^{2+} permite que el potencial de membrana del cono se recupere de su respuesta de hiperpolarización inicial a la iluminación intensa, ya que el Ca^{2+} inhibe la guanilil ciclasa, enzima que sintetiza GMPc a partir de GMP. Por tanto, en la oscuridad, cuando la concentración de Ca^{2+} es relativamente alta, la guanilil ciclasa se mantiene en un estado parcialmente inhibido. El lento descenso de la concentración de Ca^{2+} durante la iluminación elimina el efecto inhibitorio del Ca^{2+} sobre la guanilil ciclasa y, como consecuencia, aumenta la cantidad de GMPc sintetizado y se elevan lentamente sus concentraciones. Todo ello induce a la reapertura de los canales guardados por el GMPc y, por tanto, la lenta despolarización del cono.

La lenta disminución de la concentración de Ca^{2+} también produce la desensibilización del cono durante la adaptación a la luz a través, al menos parcialmente, de sus efectos en los pigmentos visuales y los canales regulados por el GMPc. Parece que el descenso de la concentración de Ca^{2+} acelera la inactivación de los pigmentos visuales, con lo que disminuye la eficacia de un destello de luz dado para activar la GMPc fosfodiesterasa. La menor concentración de Ca^{2+} reduce asimismo la sensibilidad de los canales regulados por el GMPc a los cambios del nucleótido. Debido a estos efectos del Ca^{2+}, para cerrar el mismo número de canales guardados por el GMPc se necesita un estímulo lumínico más intenso. No se sabe si estos efectos son los únicos responsables de la desensibilización.

una de las cuales estimula una molécula de fosfodiesterasa. A su vez, cada molécula de fosfodiesterasa puede hidrolizar más de 10^3 moléculas de GMPc por segundo.

La cascada bioquímica iniciada por la fotoactivación de la rodopsina es similar a las cascadas puestas en marcha por la unión de muchas hormonas y neurotransmisores a sus receptores. De hecho, existe una gran similitud estructural entre las opsinas de los bastones y los conos y la familia de receptores de hormonas y neurotransmisores que captan las proteínas G (véase el Capítulo 13). Además, la transducina es un miembro de la familia de proteínas G triméricas. Como en las demás proteínas G, la activación de la transducina implica una interacción característica con los nucleótidos de guanina (véase la Fig. 13-3). La transducina inactiva se une íntimamente a una molécula GDP; sin embargo, gracias a la interacción con la rodopsina activada en la membrana del disco, la transducina intercambia GDP por GTP y se activa. La inactivación de la transducina se produce porque también posee actividad GTPasa, que degrada a GDP la molécula de GTP que había captado (véase la Fig. 13-4).

Existen dos mecanismos que completan la respuesta a la luz. Como ya se señaló, la transducina se inactiva a sí misma hidrolizando el GTP que ha captado. Además, una vez activada, la rodopsina se convierte en objetivo para la fosforilización por la acción de una proteína cinasa específica, la opsina cinasa; una vez fosforilada, la rodopsina interactúa con una proteína reguladora específica llamada arrestina, lo que determina su rápida inactivación.

Fase 3: la reducción de la concentración de GMP cíclico cierra los canales iónicos regulados por el GMPc, lo que se traduce en hiperpolarización del fotorreceptor

La disminución del GMPc inducida por la luz provoca el cierre de los canales iónicos regulados por el GMPc del fotorreceptor (Fig. 26-4). Para cerrar los canales, el GMP se une directamente a la superficie citoplásmica de los mismos. Éstos se activan gracias a la unión en cooperación de al menos tres moléculas de GMPc. El canal regulado por el GMPc de los fotorreceptores fue el primer ejemplo conocido de canal iónico regulado por un nucleótido cíclico que actúa directamente sobre el canal, en lugar de hacerlo a través de una proteína cinasa. Algunas células bipolares retinianas (véase más adelante) y las neuronas olfatorias (véase el Capítulo 32) poseen canales similares.

En ausencia de estímulo luminoso, los canales regulados por el GMPc conducen una corriente hacia dentro que tiende a despolarizar el fotorreceptor. El cierre de estos canales provocado por la luz reduce la corriente y causa, por tanto, una hiperpolarización (Recuadro 26-1).

Los fotorreceptores se adaptan lentamente a los cambios de la intensidad de la luz

Siempre que pasamos de un ambiente oscuro a otro muy iluminado, se produce un deslumbramiento inicial, pero, tras un período de varios segundos, los ojos se adaptan.

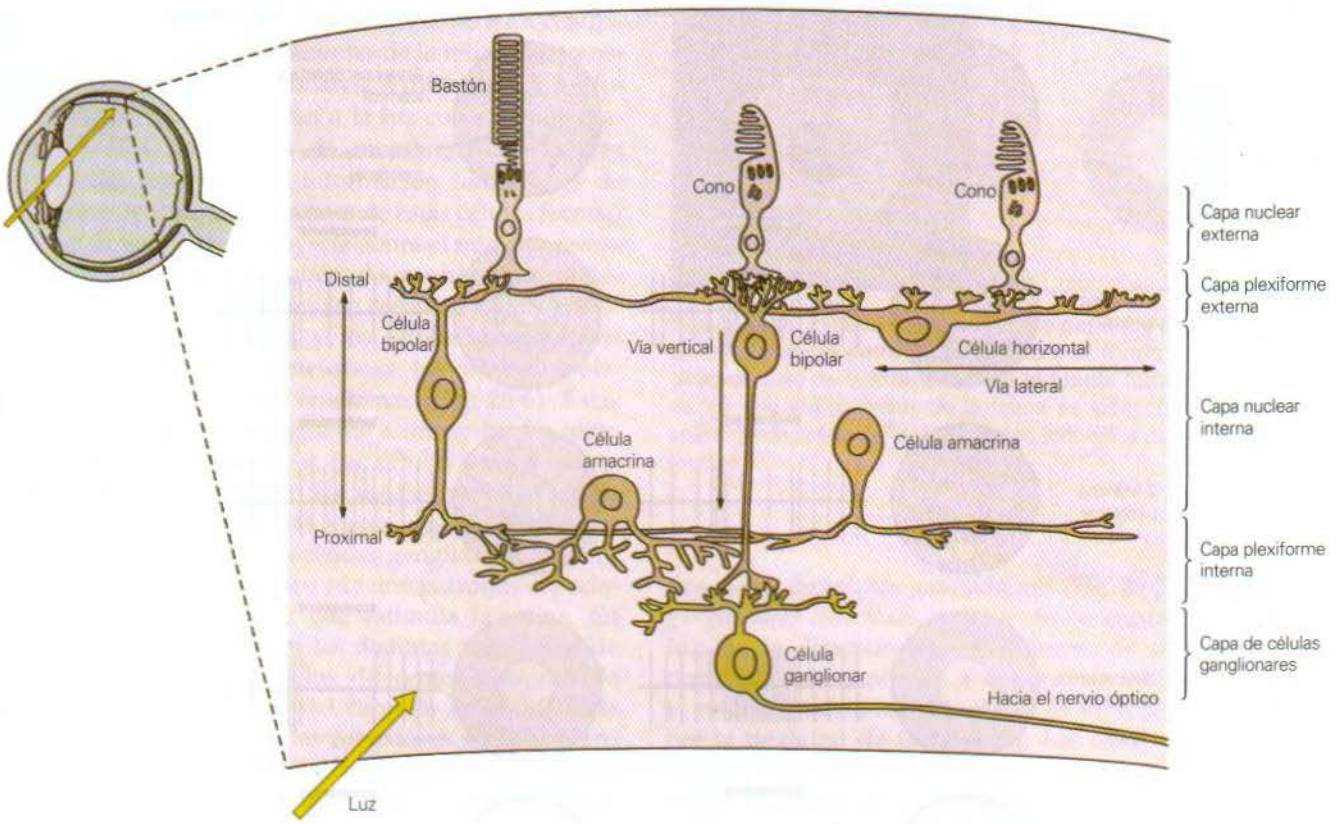


Figura 26-6. En la retina hay tres clases principales de neuronas. Los fotorreceptores (bastones y conos) se encuentran en la capa nuclear externa, las interneuronas (células bipolares, horizontales y amacrinas) ocupan la capa nuclear interna y las células ganglionares se sitúan en la capa que lleva su nombre. Los fotorreceptores, las células bipolares y las células horizontales establecen conexiones sinápticas entre sí en la capa plexiforme externa, mientras que las células bipolares, amacrinas y ganglionares lo hacen en la capa plexiforme interna. La información fluye verticalmente desde los fotorreceptores a las células bipolares y desde éstas a las células ganglionares, y lateralmente a través de las células horizontales en la capa plexiforme externa y de las células amacrinas en la capa plexiforme interna. (Adaptado de Dowling 1979.)

Lo mismo sucede cuando entramos en un cine oscuro en el que nuestros ojos deben adaptarse antes de que podamos ver lo que nos rodea. La adaptación a la luz o a la oscuridad implica muchos cambios en la retina y en el resto del ojo (como la contracción o dilatación de la pupila para reducir o aumentar la cantidad de luz que llega a la retina), pero los dos más importantes afectan a los fotorreceptores de tipo cono. (Se describirán los fenómenos que tienen lugar durante la adaptación a la luz; en la adaptación a la oscuridad, se producen los acontecimientos opuestos).

Durante la adaptación a la luz, el primer cambio que tiene lugar en los conos consiste en una lenta recuperación del potencial de membrana. Una luz muy viva cierra todos los canales regulados por el GMPc e hiperpolariza a los conos a –70 mV, el potencial de equilibrio para el K^+. Es este estado, los conos son incapaces de responder a nuevos aumentos de la intensidad lumínica. Si se mantiene este grado de iluminación, los conos se despolarizarán lentamente a un potencial de membrana de –70 a –40 mV (potencial de reposo), y recuperarán su capacidad de hiperpolarización como respuesta a nuevos aumentos de la intensidad lumínica, y la luz intensa dejará de ser deslumbrante. El segundo cambio de los conos durante la adaptación a la luz es la desensibilización del receptor. Según la ley de Weber, durante una iluminación prolongada con una luz de fondo, los menores incrementos de intensidad de la luz que pueden inducir un cambio detectable del potencial de membrana aumentan de forma proporcional a la intensidad del fondo (Capítulo 21). Los dos cambios de las respuestas de los conos (recuperación lenta del potencial de membrana y desensibilización) se deben a una lenta disminución de la concentración de Ca^{2+}, reducción que afecta a la función de varias proteínas de la vía de la fotoconversión (Recuadro 26-2).

Las eferencias de la retina son transportadas por las células ganglionares

Pasemos ahora al segundo tema de este capítulo: ¿cómo modifica y procesa la retina las señales provocadas por la

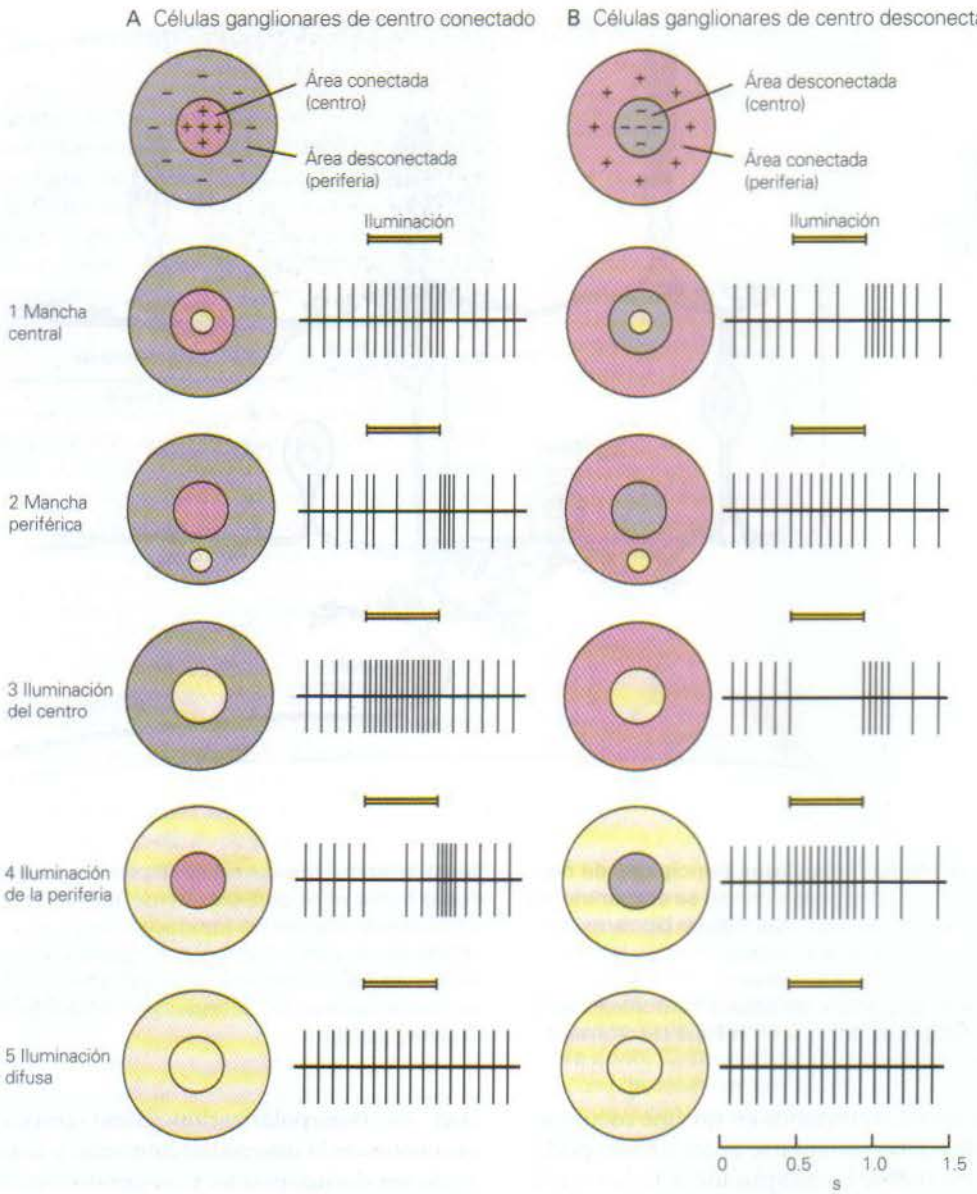


Figura 26-7. Las células ganglionares de la retina responden de forma óptima al contraste en sus campos receptivos. Los campos receptivos de las células ganglionares son circulares, con un centro especializado (**rosa**) y una periferia (**gris**). Las células de centro conectado se excitan cuando la luz estimula el centro y se inhiben cuando estimula la periferia; las respuestas de las células de centro desconectado son opuestas. La figura muestra las respuestas de los dos tipos de células a cinco estímulos luminosos distintos (la porción estimulada del campo receptivo se representa en **amarillo**). El patrón de los potenciales de acción desencadenados en la célula ganglionar como respuesta al cada estímulo se muestra en un registro extracelular. La barra situada encima de cada registro indica la duración de la iluminación. (Adaptado de Kuffler 1953.)

A. Las células de centro conectado responden mejor cuando se estimula la totalidad de la parte central del campo receptivo (**3**). También responden bien, aunque de forma menos enérgica, cuando una mancha de luz estimula sólo una parte del campo central (**1**). La iluminación de la periferia por una mancha (**2**) o un anillo (**4**) de luz reduce o anula la activación de la célula, que reaparece con más potencia durante un corto período cuando se apaga la luz. La iluminación difusa de la totalidad del campo receptivo (**5**) induce una activación relativamente débil porque los efectos del centro y de la periferia se oponen entre sí.

B. La excitación espontánea de las células de centro desconectado se inhibe cuando se ilumina la zona central del campo receptivo (**1, 3**), pero se acelera durante un corto intervalo al interrumpirse el estímulo. La estimulación luminosa de la periferia del campo receptivo excita la célula (**2, 4**).

luz en los fotorreceptores, antes de enviarlas a los centros superiores? Los impulsos eferentes de la retina son transportados por células ganglionares. A diferencia de los fotorreceptores, que responden a la luz con cambios graduales de los potenciales de membrana, las células ganglionares transmiten la información como series de potenciales de acción. Los axones de estas células forman el nervio óptico, que se proyecta sobre el núcleo geniculado lateral del tálamo al tubérculo cuadrigémino superior, al pretecho y otros objetivos (véase el Capítulo 27).

Entre los fotorreceptores y las células ganglionares existen tres clases de interneuronas: las células bipolares, las horizontales y las amacrinas (Fig. 26-6). Estas células no se limitan simplemente a transmitir las señales de los fotorreceptores a las células ganglionares, sino que también combinan las señales procedentes de varios fotorreceptores de tal forma que las respuestas eléctricas producidas en las células ganglionares dependen de forma esencial de los exactos patrones espaciales y temporales de la luz que estimula la retina. En este apartado se expondrán las distintas respuestas de las células ganglionares a los diferentes patrones de luz. En el último apartado del capítulo se estudiará la forma en que se organizan las conexiones sinápticas entre los fotorreceptores, las interneuronas y las células ganglionares para llevar a cabo todo el proceso de la imagen visual.

El campo receptivo de la célula ganglionar tiene un centro y una periferia antagonistas

Incluso en la oscuridad, las células ganglionares nunca permanecen en reposo, pero su actividad espontánea está regulada por las aferencias procedentes de las interneuronas retinianas. Las aferencias que llegan a las células ganglionares tienen su origen en los fotorreceptores vecinos que ocupan un área circunscrita de la retina, el *campo receptivo* de cada célula. En efecto, el campo receptivo de cada célula ganglionar es el área de retina que controla. Los campos receptivos de las células ganglionares tiene dos características importantes.

En primer lugar, cuando se usan pequeñas manchas de luz sobre la retina para estudiar las propiedades de los campos receptivos de las células ganglionares, se constata que éstos son aproximadamente circulares.

En segundo lugar, los campos receptivos de la mayoría de las células ganglionares constan de dos partes: una zona circular central llamada *centro del campo receptivo* y el resto del campo, al que se denomina *periferia*. Las células ganglionares responden de forma óptima a la iluminación diferencial del centro y la periferia del campo receptivo.

La respuesta a una pequeña mancha de luz aplicada sobre el centro del campo receptivo permite distinguir

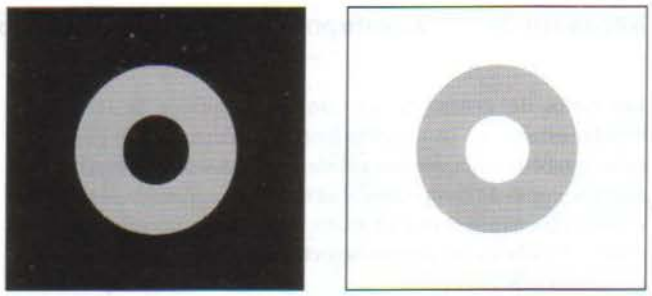


Figura 26-8. El aspecto de un objeto depende principalmente del contraste entre dicho objeto y el fondo sobre el que destaca y no de la intensidad de la fuente luminosa. El tono de los dos anillos grises de la figura es idéntico; la diferencia aparente depende de los contrastes inducidos por los distintos fondos.

dos clases de células ganglionares (Fig. 26-7). Las *células ganglionares conectadas por el centro* se excitan cuando la luz incide directamente en el centro de su campo receptivo. La luz aplicada a la periferia inhibe la célula; el estímulo inhibidor más eficaz es un anillo de luz sobre la totalidad de la periferia. Las *células ganglionares desconectadas por el centro* se inhiben cuando la luz se aplica al centro de su campo receptivo. Sin embargo, su ritmo de activación aumenta durante un corto intervalo una vez retirada la luz; es decir, se excitan cuando se *apaga* la mancha de luz dirigida al centro. La luz que excita las células ganglionares desconectadas por el centro es la que incide en la periferia del campo receptivo. En los dos tipos de célula, la respuesta provocada por un anillo de luz que incida sobre la totalidad del periferia cancelará casi por completo la respuesta inducida por la luz dirigida al centro. Ello explica que la respuesta a la iluminación difusa de la totalidad del campo receptivo sea pequeña en los dos tipos de células (Fig. 26-7). No todas las células ganglionares disponen de una organización de campo receptivo con centro y periferia. Por ejemplo, algunas responden a los cambios de luminancia total del campo visual y son importantes en el control de los reflejos pupilares (véase el Capítulo 27).

El número de células ganglionares de centro conectado y desconectado es aproximadamente igual y cada fotorreceptor envía sus eferencias a ambos tipos. Por tanto, las células ganglionares proporcionan dos vías paralelas para el procesamiento de la información visual. Además, el tamaño de sus campos receptivos varía según las zonas de la retina. En la región foveolar de la retina de los primates, donde la agudeza visual es mayor, los campos receptivos son pequeños, con centros de sólo algunos minutos del arco (60 minutos = 1 grado). En la periferia, donde la agudeza visual es escasa, los campos son mayores, con centros de 3° a 5° (en la retina, 1° equivale a unos 0.25 mm).

Recuadro 26-3. El campo receptivo de centro y periferia de las células bipolares

Los conos del centro de los campos receptivos de una célula bipolar establecen conexiones sinápticas directas con ella. Cada cono establece sinapsis con células bipolares tanto de centro conectado como de centro desconectado. Los conos liberan un único neurotransmisor, el glutamato, que inhibe (hiperpolariza) las células bipolares de centro conectado y excita (despolariza) las de centro desconectado.

En la oscuridad, los conos permanecen despolarizados (alrededor de –40 mV), por lo que sus canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje de sus terminales sinápticas están abiertos y permiten la entrada del ion en las terminales, lo que, a su vez, desencadena la liberación de glutamato. Esta liberación constante de glutamato en la oscuridad mantiene a las células bipolares de centro conectado en estado de hiperpolarización. Sin embargo, al producirse la iluminación, los conos se hiperpolarizan, los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje se cierran, la entrada de Ca^{2+} desciende y, por tanto, la cantidad de glutamato liberada por la célula disminuye; la consecuencia es que las células bipolares de centro conectado se despolarizan.

Por el contrario, en la oscuridad, los conos mantienen despolarizadas a las células bipolares de centro desconectado. Cuando la luz reduce la liberación de glutamato, las células bipolares de centro desconectado se hiperpolarizan (Fig. 26-9).

El glutamato produce respuestas distintas en las dos clases de células bipolares porque actúa de forma diferente en sus canales catiónicos. En las células bipolares de centro desconectado, el glutamato abre un tipo de canal de cationes por el que discurre una corriente de entrada (despolarizante) de Na^+ en la célula. En las células bipolares de centro conectado, el mecanismo por el que el glutamato la hiperpolariza es poco habitual y podría ser distinto en los conos y en los bastones. Parece que, en algunas sinapsis, este transmisor actúa abriendo los canales iónicos selectivos de K^+. En otras, cerraría los canales regulados por el GMPc por los que discurre una corriente de entrada de Na^+. En ausencia de glutamato, este tipo de canal permanece abierto debido a la elevada concentración intracelular de GMPc. Aparentemente, el transmisor cierra estos canales por el mismo mecanismo por el que la luz cierra los canales regulados por el GMPc en los fotorreceptores, es decir, activando un receptor específico del glutamato que activa una proteína G que, a su vez, hace lo mismo con la GMPc fosfodiesterasa, reduciendo así la concentración citoplásmica de GMPc.

Los conos de la periferia del campo receptivo de una célula bipolar conectan con las células horizontales mediante sinapsis. Sin embargo, las células horizontales no establecen contactos sinápticos directos con las células bipolares, sino que se unen mediante sinapsis con los conos del centro del campo receptivo de la célula bipolar. Cuando la periferia se ilumina, las células horizontales despolarizan los conos del centro, un efecto opuesto al que produce la absorción de la luz por estos conos (Fig. 26-10). No se sabe si este mecanismo es el único responsable del antagonismo existente entre las células bipolares del centro y la periferia.

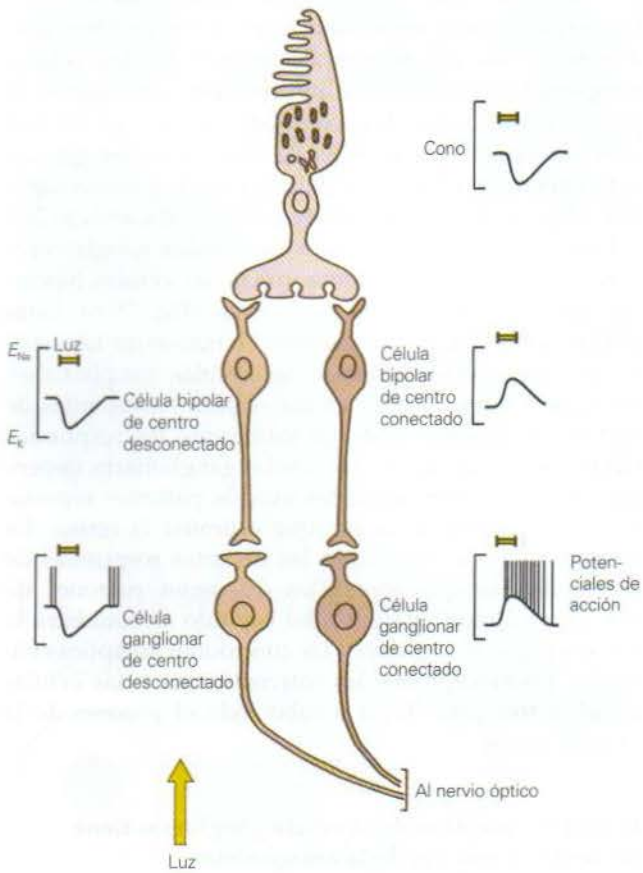


Figura 26-9. Las células bipolares de centro conectado y desconectado establecen vías paralelas para la señal de un solo cono. Cada célula bipolar establece una conexión excitadora con una célula ganglionar del mismo tipo. Cuando la luz hiperpolariza el cono, la célula bipolar de centro conectado se excita y la de centro desconectado se inhibe. El transmisor glutamato es el que inicia estas acciones simultáneas y opuestas. En la oscuridad, el cono libera grandes cantidades de transmisor a causa de su despolarización. La luz, que lo hiperpolariza, reduce la liberación de transmisor. El mismo transmisor ejerce acciones diferentes porque los receptores postsinápticos que regulan los distintos tipos de canales iónicos de los dos tipos de células bipolares son distintos. Las respuestas de las células ganglionares dependen en gran medida de los impulsos que reciben desde las células bipolares. La célula bipolar de centro conectado, que se despolariza al iluminarse el centro de su campo receptivo, despolariza la célula ganglionar de centro conectado, mientras que provoca una respuesta contraria en las células de centro desconectado.

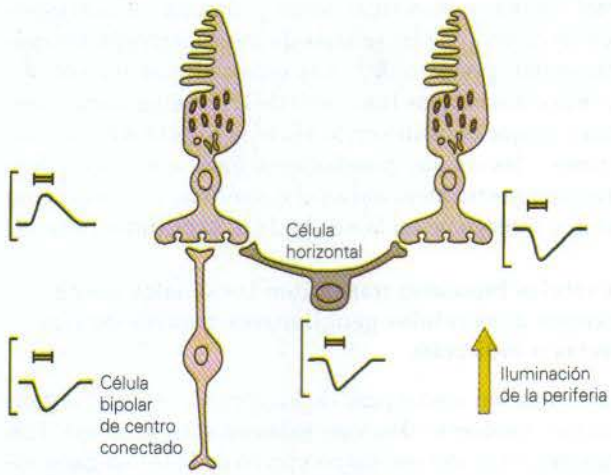


Figura 26-10. Las células horizontales intervienen en la transmisión de las señales de los conos de la periferia de los campos receptivos de las células bipolares. Se muestra aquí el antagonismo centro-periferia de una célula bipolar de centro conectado. La célula horizontal recibe las aferencias procedentes de un cono de la periferia de una célula bipolar de centro conectado y, al mismo tiempo, tiene conexión con un cono postsináptico del centro del campo receptivo de la célula bipolar. En la oscuridad, las células horizontales liberan un transmisor inhibidor que mantiene en estado de ligera hiperpolarización a los conos postsinápticos en el centro del campo receptivo. La iluminación de los conos de la periferia de la célula bipolar hiperpolariza estos conos que, a su vez, hiperpolarizan la célula horizontal postsináptica. (En la oscuridad, los conos de la periferia se mantienen en estado de despolarización y, en consecuencia, excitan estas células horizontales). La hiperpolarización de la célula horizontal reduce la cantidad de transmisor inhibitorio liberado por la célula horizontal hacia los conos postsinápticos del centro del campo receptivo, con el resultado de que estos conos se despolarizan (la absorción de luz por los conos tiene el efecto contrario). A su vez, esto permite que la célula bipolar de centro conectado se hiperpolarice, efecto opuesto al que produce la iluminación en el centro del campo receptivo.

Las células ganglionares están especializadas en la detección de contrastes y de cambios rápidos de la imagen visual

¿Por qué las células ganglionares tienen un campo receptivo organizado con un centro y una periferia y por qué las vías de centros conectados y desconectados son paralelas?

Como acabamos de exponer, debido a la estructura de centro y periferia de sus campos receptivos, la respuesta de las células ganglionares a la iluminación uniforme es débil. Esta respuesta es mucho mayor cuando la intensidad de la luz es muy distinta en el centro y en la periferia. Por tanto, más que sobre la intensidad absoluta de la luz, estas células informan sobre los contrastes lumínicos.

Sin embargo, la mayor parte de la información útil en una escena visual está contenida en el patrón de contrastes. La cantidad absoluta de luz reflejada en los objetos es relativamente poco uniforme, ya que depende en gran medida de la intensidad de la fuente lumínica. Si se duplica la intensidad de la luz ambiental, se duplicará también la cantidad de luz reflejada por los objetos, pero no se alterarán los contrastes entre ellos. La organización en centro y periferia del campo receptivo de las células ganglionares constituye, pues, una adaptación para detectar información útil en la escena visual.

Como veremos en los Capítulos 28 y 29, la percepción de la luminosidad y del color de los objetos depende sobre todo del contraste, más que de la cantidad absoluta de luz, por lo que los contrastes entre los objetos y sus entornos influyen en dicha información. Por ejemplo, el anillo gris parece mucho más claro sobre un fondo negro que sobre uno blanco (Fig. 26-8).

¿Por qué la detección del contraste comienza en la retina? En principio, la información obtenida por los fotorreceptores podría ser enviada directamente a los centros superiores para su procesamiento. Sin embargo, las señales transmitidas a la corteza a través de varios pasos intermedios terminan por sufrir inevitables distorsiones. Una forma de reducir al mínimo el efecto de los errores de transmisión es que sea la propia retina la que mida la diferencia y transmita esta información y así lo hacen, en efecto, las células ganglionares. El ritmo de activación de una célula ganglionar proporciona una medida de la diferencia en la intensidad de la luz que ilumina el centro y la periferia. De esta forma, la información sobre pequeñas diferencias de intensidad se transmite directamente a los centros superiores.

Las vías paralelas de centros conectados y desconectados potencian también el rendimiento del sistema visual porque cada tipo de célula ganglionar responde mejor a un aumento o a una disminución rápidos de la iluminación. El ritmo de activación de las células ganglionares de centros conectados es baja con una iluminación débil; por tanto, un aumento rápido de la activación indica un *aumento* rápido de la intensidad de la luz en el centro de

su campo receptivo. Por el contrario, el ritmo de activación de las células ganglionares desconectadas en el centro es bajo con la luz; por tanto, un aumento rápido de la activación de estas células indica una rápida *disminución* de la intensidad de la luz en el centro de su campo receptivo. Esta especialización pudo demostrarse en experimentos en los que la función de las células ganglionares de centro conectado de monos despiertos se bloqueó con un fármaco, el aminofosforobutirato (APB), un antagonista selectivo de la transmisión desde los fotorreceptores a las células bipolares de centros conectados. Los animales sufrieron una grave alteración de la detección de los incrementos rápidos de la iluminación, pero no de las disminuciones de la misma.

Células ganglionares especializadas procesan distintos aspectos de la imagen visual

Además del contraste y de los cambios rápidos de iluminación, el sistema visual analiza también otros aspectos de la imagen visual, como el color, la forma y el movimiento. Como se expuso brevemente en el capítulo precedente y se analizará de nuevo con mayor detalle en capítulos posteriores, el procesamiento de estas características tiene lugar en la corteza visual en vías paralelas. El procesamiento paralelo se inicia en la retina mediante las tramas paralelas de células ganglionares.

Cada región de la retina posee varios grupos de células ganglionares funcionalmente distintas que transportan las señales procedentes de los mismos fotorreceptores a través de vías paralelas. La mayor parte de las células ganglionares de la retina de los primates pertenecen a una de dos clases funcionales, M (de *magni* o grandes) y P (de *parvi* o pequeñas). En cada clase existen células de centro conectado y desconectado.

Los campos receptivos de las células M son grandes (lo que se refleja en su gran arborización dendrítica) y responden a una iluminación relativamente transitoria o mantenida. Responden ante objetos grandes y pueden seguir los cambios rápidos del estímulo. Por tanto, como se verá en el capítulo 27, parecen intervenir en el análisis de las características generales de un estímulo y de su movimiento. Las células P, más pequeñas, son más numerosas, tienen campos receptivos menores, responden de manera selectiva a determinadas longitudes de onda y, por tanto, intervienen en la percepción de la forma y el color. Se cree que las células P son las responsables del análisis de los detalles finos de la imagen visual, aunque algunas células M también podrían participar en esta función.

La retina de los primates contiene células ganglionares que no pertenecen ni a la clase P ni a la M. Sus funciones son, en gran medida, desconocidas aunque sí se sabe que uno de los tipos registra la intensidad global de la luminosidad ambiental.

Las señales procedentes de los fotorreceptores llegan a las células ganglionares a través de una red de interneuronas

¿Cómo unas señales relativamente simples, como son las procedentes de los fotorreceptores, originan respuestas complejas de las células ganglionares? Aunque el circuito que conecta estas células parece complicado, cuando se examina con atención se comprueba que es relativamente simple. Cada tipo de interneurona retiniana (horizontal, bipolar y amacrina) desempeña una función específica en el envío de las señales de los fotorreceptores que se trasmiten por la retina. Las células bipolares son las que mejor ilustran las funciones de las interneuronas retinianas, ya que constituyen la vía más directa entre los receptores y las células ganglionares. Para simplificar, centraremos nuestra atención en el circuito de los conos, que es el que interviene en la visión de la luz diurna normal.

Las células bipolares transmiten las señales desde los conos a las células ganglionares a través de vías directas o indirectas

La información visual pasa de los conos a las células ganglionares mediante dos vías existentes en la retina. Los conos del *centro* del campo receptivo de la célula ganglionar establecen conexiones sinápticas directas con las células bipolares que, a su vez, entran en contacto directo con las células ganglionares; estas conexiones se conocen como vías directas o verticales. Las señales procedentes de los conos de la *periferia* del campo receptivo de las células ganglionares también llegan a éstas a través de células bipolares, pero sólo de forma indirecta, pasando antes por las células horizontales y algunas células amacrinas; estas conexiones indirectas reciben el nombre de vías laterales. Las células horizontales, con grandes ramificaciones dendríticas, transfieren la información desde los conos distales a las células bipolares. (Las células horizontales están unidas eléctricamente entre sí mediante uniones laxas, por lo que pueden responder a los impulsos aferentes que les llegan desde conos más distantes que los que contactan con las células horizontales vecinas). Curiosamente, no parece que las células horizontales transmitan la información de manera directa a las células bipolares, sino que más bien establecerían una retroalimentación hacia los conos del centro del campo receptivo de la célula bipolar (véase Fig. 26-10). Algunos tipos de células amacrinas transfieren información desde las células bipolares distales a las células ganglionares (véase la Fig. 26-6).

La mayor parte de los contactos sinápticos de la retina se agrupan en dos capas plexiformes (de tipo trama). En la capa plexiforme externa se encuentran las prolongaciones de las células receptoras, bipolares y horizontales, mientras que la capa plexiforme interna corresponde a las prolongaciones de células bipolares, amacrinas y ganglio-

nares (véase la Fig. 26-6). De esta forma, las células bipolares establecen un puente entre ambas capas plexiformes, gracias a las prolongaciones que emiten hacia ambas.

Hemos visto cómo los fotorreceptores responden a la luz con cambios graduales del potencial de membrana y no con descargas de potenciales de acción. Lo mismo sucede en las células horizontales y las bipolares, que no disponen de canales de Na^+ sensibles al voltaje capaces de generar potenciales de acción y transmiten las señales de forma pasiva (véase el Capítulo 8). Como estas células son pequeñas y sus prolongaciones cortas, las señales se propagan hasta las terminaciones sinápticas sin sufrir reducciones significativas. (En muchas zonas del encéfalo existe propagación pasiva de las señales por células con prolongaciones cortas). Por el contrario, los axones de las células ganglionares alcanzan distancias considerables hasta sus objetivos en el encéfalo y transfieren la información en forma de series de potenciales de acción. Muchos tipos de células amacrinas también funcionan mediante potenciales de acción.

La organización de los campos receptivos de las células bipolares consta de un centro y una periferia

Igual que las células ganglionares, las bipolares tienen campos receptivos con una organización centro-periferia antagónica y son de centro conectado o de centro desconectado. Cuando los conos del centro del campo receptivo se activan, las células bipolares de centro conectado se despolarizan, mientras que las células bipolares de centro desconectado se hiperpolarizan. La activación de los conos periféricos provoca la respuesta contraria (Recuadro 26-3).

Diversas clases de células bipolares tienen conexiones excitadoras con clases correspondientes de células ganglionares

Las propiedades del campo receptivo de una célula ganglionar reflejan en gran medida las de las células bipolares a las que están conectadas, ya que cada tipo de célula bipolar (de centro conectado o desconectado) establece conexiones excitadoras con la célula ganglionar del tipo correspondiente. Cuando la luz despolariza las células bipolares de centro conectado, éstas despolarizan, a su vez, las células ganglionares de centro conectado (véase la Fig. 26-9 en el Recuadro 26-3).

Aunque las respuestas de las células ganglionares dependen en gran parte de las aferencias directas que provienen de las células bipolares, también intervienen en ellas las células amacrinas, un grupo de interneuronas cuyas prolongaciones se encuentran en el capa plexiforme interna (véase la Fig. 26-6). Existen más de 20 tipos morfológicamente distintos de células amacrinas que utilizan al menos 8 neurotransmisores diferentes. Algunas de estas células amacrinas funcionan como células horizontales: intervienen en el procesamiento de aferencias antagonistas procedentes de las células bipolares que alcanzan la periferia de células ganglionares. Otras intervienen en la configuración de las propiedades de los complejos campos receptivos de determinadas clases de células ganglionares, como las de tipo M, que procesan la información relacionada con la orientación (véase el Capítulo 28).

Resumen

Los fotorreceptores absorben la luz y la convierten en señales eléctricas. A continuación, la información visual pasa desde los receptores a las células ganglionares a través de las células bipolares. A su vez, las células ganglionares la proyectan hacia el encéfalo; sus axones forman el nervio óptico. Dos tipos de interneuronas (células horizontales y células amacrinas) proporcionan aferencias laterales tanto a las células bipolares como a las ganglionares.

El nucleótido cíclico GMPc desempeña un papel esencial en la fotoconversión. La absorción de la luz por los pigmentos visuales fotosensibles de los fotorreceptores desencadena una cascada de segundos mensajeros. Las moléculas activadas de pigmento estimulan una proteína G, la transducina, que a su vez activa una fosfodiesterasa que cataliza la hidrólisis del GMPc. Por tanto, la absorción de la luz provoca una reducción de la concentración citoplásmica de GMPc. En la oscuridad, el GMPc abre unos canales iónicos especializados que transportan una corriente despolarizante hacia el interior de la célula, de forma que el descenso de la concentración de GMPc se traduce en la hiperpolarización del fotorreceptor.

Las señales que viajan desde los fotorreceptores hasta las células ganglionares caminan por dos vías paralelas de centro conectado y de centro desconectado. Una célula ganglionar de centro conectado se excita cuando la luz estimula el centro de su campo receptivo y se inhibe cuando la luz estimula su periferia. Las células ganglionares de centro desconectado presentan las respuestas contrarias, es decir, se inhiben cuando la luz excita el centro y se excitan cuando la luz llega a la periferia. Estas transformaciones de la señal visual ayudan a los centros superiores a detectar los contrastes pequeños y los cambios rápidos de la intensidad de la luz. Además, las células ganglionares están especializadas en el procesamiento de distintos aspectos de la imagen visual tales como el movimiento, los detalles espaciales finos o el color.

La estructura de las conexiones sinápticas de la retina explica las distintas respuestas de las células ganglionares. Entre los fotorreceptores y las células ganglionares existen interneuronas, células bipolares que, al igual que las ganglionares, se dividen en dos clases, de centro conectado y de centro desconectado. El transmisor liberado

por los conos excita las células bipolares de una clase e inhibe las de la otra. Cada cono establece contacto con los dos tipos de células bipolares. Los conos del centro del campo receptivo de una célula ganglionar establecen sinapsis con las células bipolares que tienen contacto directo con la célula ganglionar. Las aferencias procedentes de los conos de la periferia del campo receptivo siguen las vías laterales, constituidas por las células horizontales y amacrinas.

Como veremos en los capítulos siguientes, la segregación de la información a las vías de procesamiento paralelo y la configuración de las propiedades de las respuestas por las conexiones laterales inhibitorias constituyen principios omnipresentes de la organización del sistema visual.

Marc Tessier-Lavigne

Lecturas seleccionadas

DeVries SH, Baylor DA. 1993. Synaptic circuitry of the retina and olfactory bulb. Cell 72(Suppl):139-149.

Dowling JE. 1987. *The Retina: An Approachable Part of the Brain*. Cambridge, MA: Belknap.

Hurley JB. 1994. Termination of photoreceptor responses. Curr Opin Neurobiol 4(4):481-487.

Lagnado L, Baylor D. 1992. Signal flow in visual transduction. Neuron 8:955-1002.

Nakanishi S. 1995. Second-order neurones and receptor mechanisms in visual- and olfactory-information processing. Trends Neurosci 18(8):359-364.

Schiller PH. 1992. The ON and OFF channels of the visual system. Trends Neurosci 15(3):86-92.

Stryer L. 1987. The molecules of visual excitation. Sci Am 257(1):42-50.

Referencias

Dowling JE. 1979. Information processing by local circuits: the vertebrate retina as a model system. In: FO Schmitt, FG Worden (eds). *The Neurosciences: Fourth Study Program*, pp. 163-181. Cambridge, MA: MIT Press.

Hecht S, Shlaer S, Pirenne MH. 1942. Energy, quanta and vision. J Gen Physiol 25:819-840.

Kuffler SW. 1953. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. J Neurophysiol 16:37-68.

Nathans J, Hogness DS. 1984. Isolation and nucleotide sequence of the gene encoding human rhodopsin. Proc Natl Acad Sci U S A 81:4851-4855.

O'Brien DF. 1982. The chemistry of vision. Science 218: 961-966.

Young RW. 1970. Visual cells. Sci Am 223:80-91.

27

Vías visuales centrales

La imagen retiniana es una inversión del campo visual

La retina se proyecta en regiones subcorticales del encéfalo

- El tubérculo cuadrigémino superior controla las sacudidas oculares
- El pretecho del mesencéfalo controla los reflejos pupilares
- El núcleo geniculado lateral es el lugar principal de terminación de las aferencias dirigidas a la corteza visual

Las vías magnocelular y parvocelular conducen información distinta a la corteza visual

La corteza visual primaria organiza las aferencias retinianas aisladas para formar bloques de imágenes visuales

- Células simples y complejas descomponen los perfiles de la imagen visual en segmentos lineales cortos de diferentes orientaciones
- La convergencia progresiva logra cierta abstracción de las características

La corteza visual primaria está organizada en módulos funcionales

- Las neuronas con campos receptivos similares están organizadas en columnas
- Una hipercolumna representa las propiedades visuales de una región del campo visual
- Las unidades columnares están unidas por conexiones horizontales

Las lesiones de la vía retino-geniculada-cortical se asocian a vacíos específicos en el campo visual

Resumen

EL SISTEMA VISUAL DISPONE DEL circuito nervioso más complejo de todos los sistemas sensitivos. El nervio auditivo consta de alrededor de 30 000 fibras, pero el óptico posee más de un millón. Casi todo lo que conocemos sobre la organización funcional del sistema visual procede de experimentos similares a los utilizados para investigar el sistema sensitivo somático. Las semejanzas entre estos sistemas permitió identificar los principios generales que gobiernan la transformación de la información sensitiva en el encéfalo y la organización y el funcionamiento de la corteza cerebral.

En este capítulo se describe el flujo de la información visual en dos fases: primero, desde la retina al mesencéfalo y el tálamo; después, desde el tálamo a la corteza visual primaria. Se considerarán en primer lugar la forma en que el mundo se proyecta sobre la retina y la proyección de la retina en tres áreas encefálicas subcorticales: la región del pretecho, el tubérculo cuadrigémino superior del mesencéfalo y el núcleo geniculado lateral del tálamo. A continuación, se examinarán las vías que van desde el núcleo geniculado lateral a la corteza, prestando especial atención a la distinta información que transportan las divisiones magno y parvocelular de las vías visuales. Por último, se describirán la estructura y la función de relevo cortical inicial de la corteza visual primaria con el fin de dilucidar los primeros pasos del procesamiento cortical de la información visual necesarios para la percepción. En el Capítulo 28 se seguirá este procesamiento desde la corteza visual primaria hacia las cortezas temporal y parietal por dos vías.

Al estudiar el flujo de la información visual se observará que la estructura de la corteza y, sobre todo su organización modular, se adaptan al análisis de la información visual.

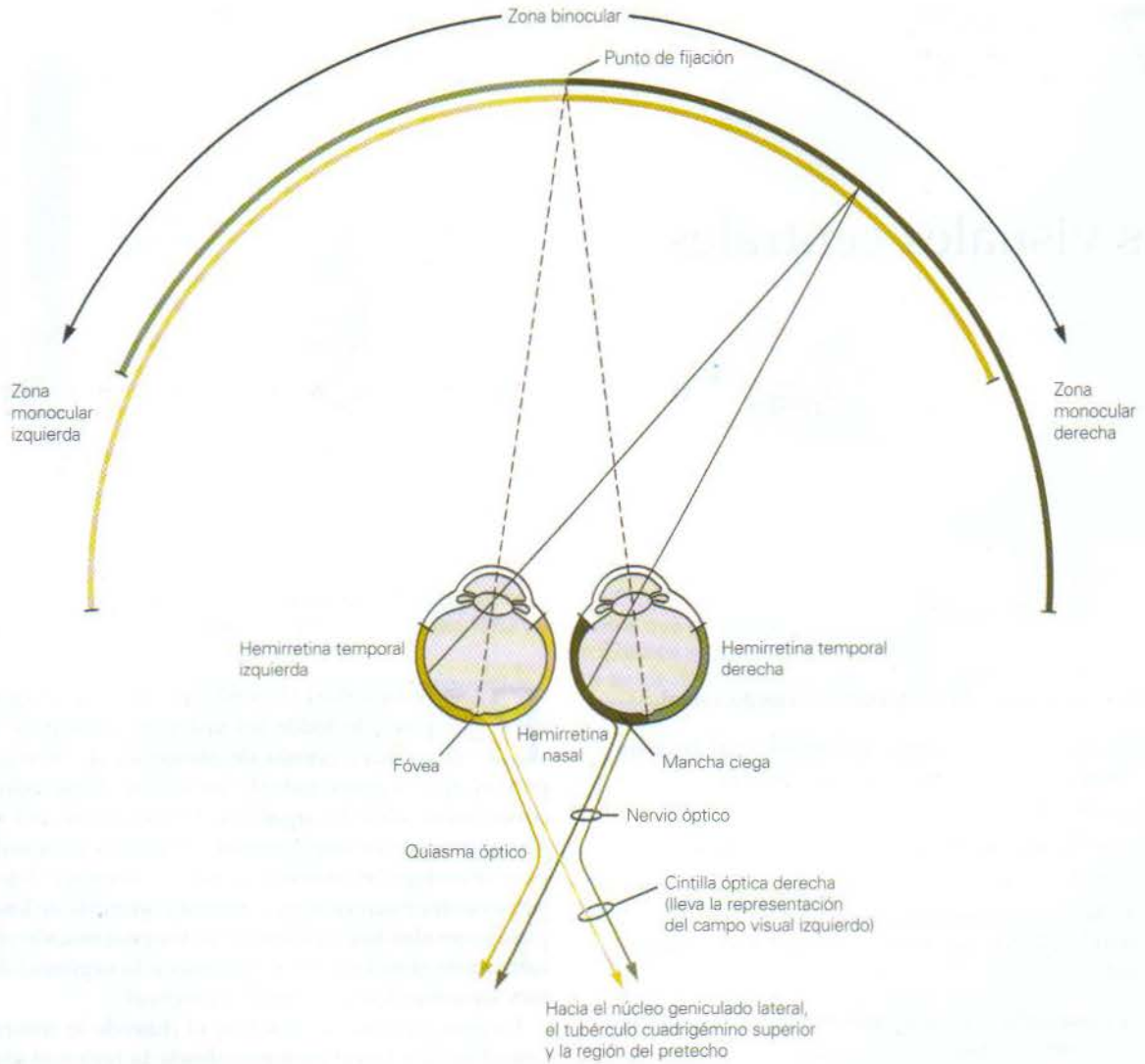


Figura 27-1. El campo visual tiene zonas tanto binoculares como monoculares. La luz procedente de la zona binocular alcanza la retina de ambos ojos, mientras que la luz de la zona monocular sólo alcanza la retina del ojo del mismo lado. Por ejemplo, la luz procedente de una zona monocular (semiluna temporal) izquierda sólo incide en la hemirretina nasal homolateral, sin proyectarse en la retina contralateral. Las hemirretinas temporal y nasal se definen por su relación con la fóvea, la región del centro de la retina donde la agudeza visual es mayor. La papila óptica, la región por donde los axones de las células ganglionares abandonan la retina, carece de fotorreceptores, por lo que supone una solución de continuidad, o mancha ciega, en el campo visual de cada ojo (véase la Fig. 27-2). Así como cada nervio óptico lleva la información visual de un ojo, cada cintilla óptica lleva la representación completa de una mitad de la zona binocular del campo visual. Las fibras de la hemirretina nasal de cada ojo cruzan al lado opuesto en el quiasma, cosa que no hacen las fibras de la hemirretina temporal. En la ilustración, la luz de la mitad derecha de la zona binocular incide en la hemirretina temporal izquierda y la hemirretina nasal derecha. Por tanto, los axones de estas dos hemirretinas contienen una representación completa del hemicampo de visión derecho (véase Fig. 27-6).

La imagen retiniana es una inversión del campo visual

Con fines tanto clínicos como experimentales, es importante distinguir entre la imagen retiniana y el campo visual. La superficie de la retina se divide en dos mitades, cortadas por la línea media: la *hemirretina nasal*, situada por dentro de la fóvea, y la *hemirretina temporal*, por fuera de la fóvea. Cada una de estas mitades de la retina se divide a su vez en cuadrantes, dorsal (o superior) y ventral (o inferior).

El campo visual es la imagen vista por los dos ojos con la cabeza inmóvil. Cuando las fóveas de ambos ojos se

Figura 27-2. Localice la mancha ciega de su ojo izquierdo cerrando el derecho y fijando la vista del izquierdo en la cruz superior. Mantenga el libro a unos 37.5 cm del ojo y aproxímelo o aléjelo lentamente del ojo hasta que el círculo de la izquierda desaparezca. En ese momento, el círculo ocupa la mancha ciega del ojo izquierdo. Si fija la visión del ojo izquierdo en la cruz inferior, el hueco de la línea negra caerá en la mancha ciega y la línea parecerá continua. (Adaptado de Hurvich, 1981.)

fijan en un solo punto del espacio, pueden definirse las mitades izquierda y derecha del campo visual. El *hemicampo visual izquierdo* se proyecta sobre la hemirretina nasal del ojo izquierdo y sobre la hemirretina temporal del derecho. El *hemicampo visual derecho* se proyecta sobre la hemirretina nasal del ojo derecho y la hemirretina temporal del ojo izquierdo (Fig. 27-1). La luz procedente de la región central del campo visual, llamada *zona binocular*, penetra en los dos ojos. En cada mitad del campo visual existe también una *zona monocular*: la luz de la porción temporal del hemicampo visual sólo se proyecta en la hemirretina del ojo del mismo lado (hemirretina nasal homolateral). Esta porción monocular del campo visual se denomina también *semiluna temporal*, ya que constituye el extremo temporal, con forma de creciente lunar, de cada campo visual. Como en esta región no hay superposición binocular, las lesiones graves de la hemirretina nasal se asocian con pérdida de la visión de la totalidad de la semiluna temporal.

La región de la retina de la que salen los axones de las células ganglionares, la papila óptica, no posee fotorreceptores, por lo que es insensible a la luz, formando la *mancha ciega* de la retina. Como la papila ocupa una posición nasal en relación con la fóvea de cada ojo (Fig. 27-1), la luz procedente de un solo punto de la zona binocular nunca incide simultáneamente en las dos manchas ciegas, por lo que en la visión normal no somos conscientes de ellas. Sólo podemos experimentar la mancha ciega si usamos un solo ojo (Fig. 27-2). La mancha ciega demuestra que lo que experimentan las personas ciegas no es una negrura total, sino simplemente la nada. También explica porqué las lesiones de grandes regiones de la retina periférica pasan inadvertidas. En estos casos no aparecen grandes zonas oscuras en la periferia y sólo se comprueba la ausencia de visión cuando suceden accidentes, por ejemplo, al tropezar con un objeto, o mediante la exploración clínica del campo visual.

Al seguir el flujo de información visual hasta el encéfalo debemos tener presente la correspondencia entre las regiones del campo visual y la imagen retiniana. Existen dos razones que dificultan especialmente el seguimiento de esta relación. En primer lugar, el cristalino del ojo invierte la imagen visual (Fig. 27-3). La mitad superior del campo visual se proyecta sobre la mitad inferior (ventral) de la retina, mientras que la mitad inferior del campo visual lo hace sobre la mitad superior (dorsal) de la retina. Por tanto, una lesión de la mitad inferior de la retina de un ojo producirá una deficiencia monocular en la mitad superior del campo visual. En segundo lugar, un solo punto de la porción binocular de un hemicampo visual se proyecta en distintas regiones de las dos retinas. Por ejemplo, un punto de luz en la mitad binocular del hemicampo visual derecho incide en la hemirretina temporal del ojo izquierdo y en la hemirretina nasal del ojo derecho (véase la Fig. 27-1).

Los axones de las células ganglionares de la retina atraviesan la papila óptica y, ya en el quiasma óptico, las fibras de la mitad *nasal* de cada retina se cruzan al lado opuesto del encéfalo. Los axones de las células ganglionares de las hemirretinas temporales no se cruzan. De esta forma, las fibras del quiasma óptico de ambas retinas se reúnen en las cintillas ópticas izquierda y derecha. En esta organización, los axones procedentes de la *mitad izquierda de cada retina* (la hemirretina temporal del ojo izquierdo y la hemirretina nasal del ojo derecho) se proyectan en la cintilla óptica izquierda, que, por tanto, lleva una representación completa del *hemicampo derecho de la visión* (Fig. 27-1). Las fibras de la *mitad derecha de cada retina* (la hemirretina nasal del ojo izquierdo y la hemirretina temporal del ojo derecho) se proyectan en la cintilla óptica derecha, que lleva una representación completa del *hemicampo izquierdo de la visión*. Esta separación del hemicampo visual derecho en la cintilla óptica izquierda y del hemicampo visual izquierdo en la cintilla óptica derecha se mantiene en todas las proyecciones hasta alcanzar los núcleos visuales subcorticales que consideraremos a continuación.

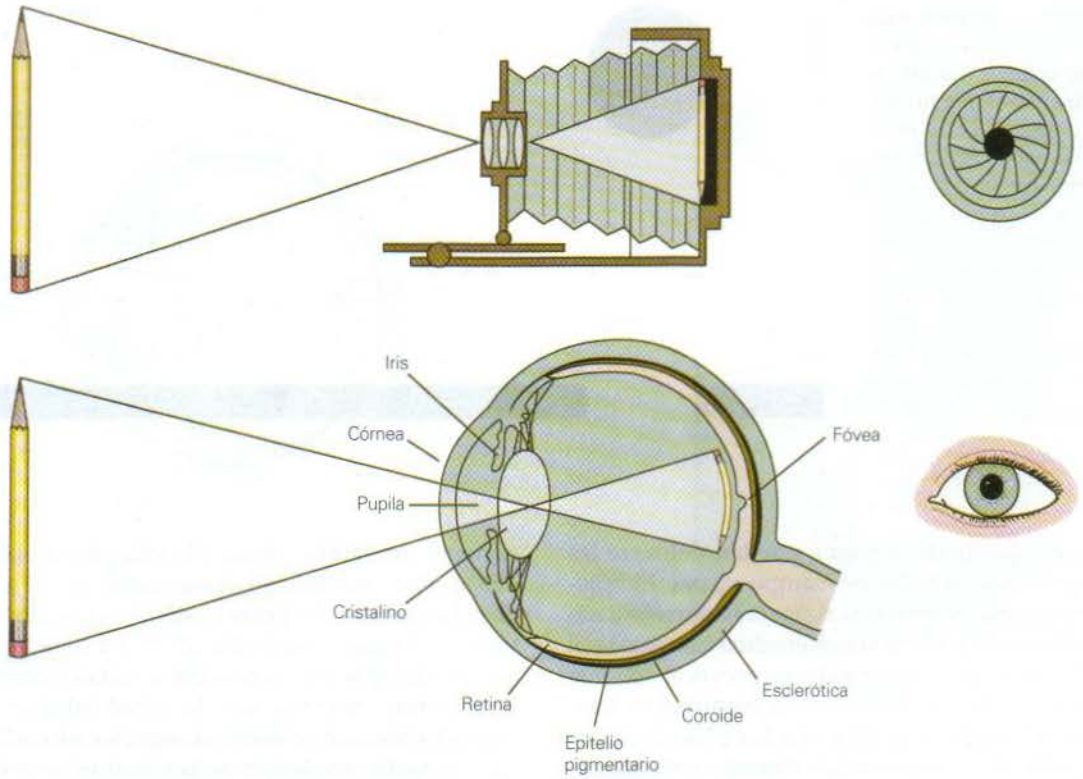


Figura 27-3. El cristalino del ojo proyecta una imagen invertida en la retina, igual que sucede en una cámara fotográfica. (Adaptado de Groves y Schlesinger, 1979.)

La retina se proyecta en regiones subcorticales del encéfalo

Los axones de todas las células ganglionares se dirigen hacia la papila óptica, donde se mielinizan y se unen para formar el nervio óptico de cada lado. Los nervios ópticos de ambos ojos se reúnen en el quiasma, donde las fibras de cada ojo destinadas a uno u otro lado del encéfalo se ordenan y forman los haces de la cintilla óptica de cada lado que, por fin, se proyecta en tres localizaciones subcorticales principales: el pretecho, el tubérculo cuadrigémino superior y el núcleo geniculado lateral (Fig. 27-4). La exposición siguiente de los detalles de estas proyecciones, y en especial la descripción de la actividad celular que tiene lugar a lo largo de estas vías, se basa en las investigaciones llevadas a cabo en monos, cuyos sistemas visuales son similares al humano.

El tubérculo cuadrigémino superior controla los movimientos sacádicos del ojo

El tubérculo cuadrigémino superior es una estructura formada por capas alternas de sustancia gris y blanca (axonal) y localizada en el techo del mesencéfalo. Las células ganglionares se proyectan directamente en sus capas superficiales y forman un mapa del campo visual contralateral. A su vez, las células de las capas superficiales se proyectan en amplias áreas de la corteza cerebral a través del núcleo pulvinar del tálamo, en lo que constituye una vía indirecta entre la retina y la corteza cerebral.

El tubérculo cuadrigémino superior recibe también gran cantidad de aferencias corticales. Las que llegan a las capas superficiales proceden de la corteza visual, mientras que las de las capas profundas acceden desde otras muchas áreas de la corteza cerebral. Estas capas profundas tienen el mismo mapa del campo visual que las capas superficiales, pero las células responden también a estímulos auditivos y somatosensitivos. Las localizaciones espaciales representadas por estos impulsos multisensoriales se alinean unas junto a otras. Por ejemplo, las neuronas que responden al vuelo de un pájaro en el campo visual contralateral también lo hacen a su canto cuando se encuentran en la misma parte del campo. En consecuencia, los distintos tipos de información sensorial procedentes del mismo objeto convergen en una misma región del tubérculo cuadrigémino superior. Las aferencias aferentes auditivas y somatosensitivas se ajustan para adaptarse al mapa visual en situaciones en las que los mapas de estas otras modalidades podrían diverger. Un ejemplo de esta divergencia ocurre cuando nuestros

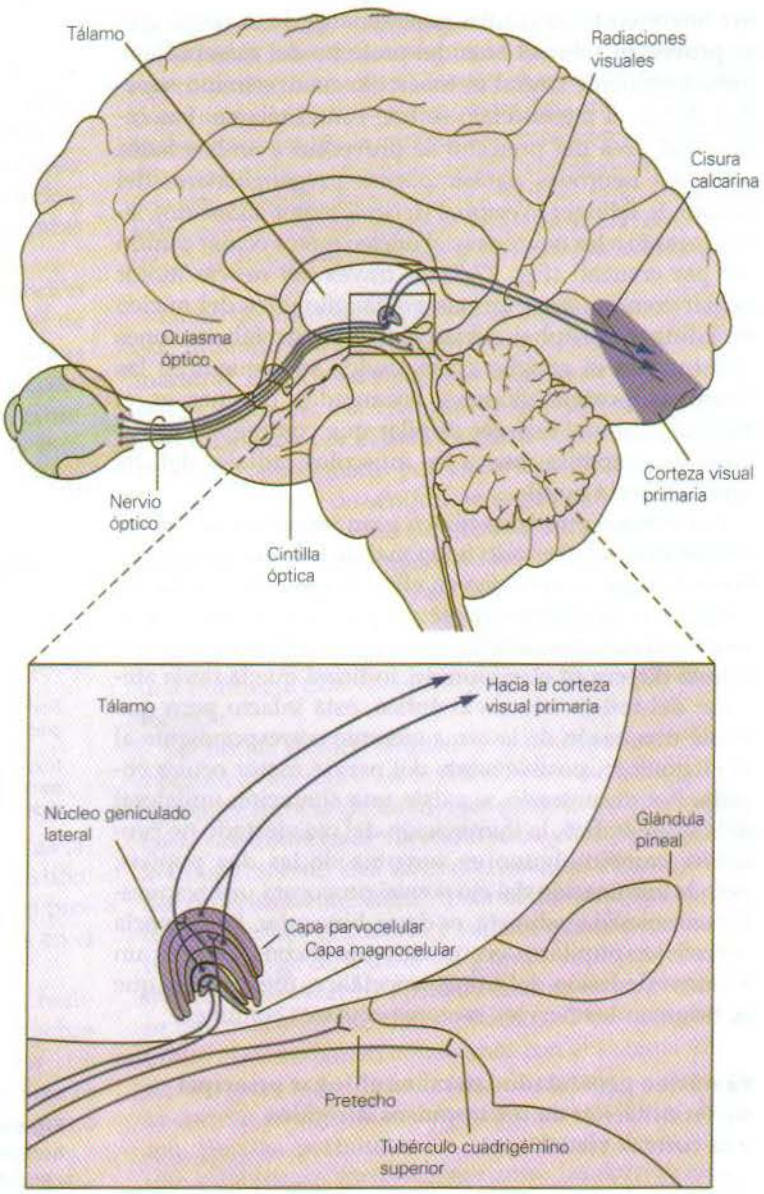


Figura 27-4. Diagrama simplificado que demuestra el recorrido de las proyecciones desde la retina hasta las áreas visuales del tálamo (núcleo geniculado lateral) y el mesencéfalo (pretecho y tubérculo cuadrigémino superior). La proyección retiniana al área del pretecho es importante para los reflejos pupilares y la proyección al tubérculo cuadrigémino superior contribuye a los movimientos oculares dirigidos visualmente. La proyección al núcleo geniculado lateral y desde éste a la corteza visual procesa la información visual para la percepción.

ojos se dirigen a un lado pero la cabeza está dirigida directamente hacia delante (en relación con el resto del cuerpo); un pájaro posado en el lugar al que estamos mirando se hallará en el centro del campo visual, pero su canto se localizará en uno de los lados del campo auditivo.

Ocurre también que muchas células de las capas profundas del tubérculo cuadrigémino se activan enérgicamente antes de que se inicien las sacudidas oculares, es decir, los movimientos que desvían rápidamente la mirada desde un punto de la escena visual a otro. Estas células forman un mapa de movimiento en las capas intermedias del tubérculo cuadrigémino, mapa que está en el mismo registro que el mapa visual: las células que responden a los estímulos del campo visual izquierdo se activan enérgicamente antes de que se produzca una sacudida ocular hacia la izquierda. Aunque el tubérculo cuadrigémino superior recibe la información procedente directamente de la retina, el control de las sacudidas oculares parece depender en mayor medida de las aferencias procedentes de la corteza cerebral que llegan a las capas intermedias. La organización encefálica de este sistema de generación de sacudidas oculares se estudiará en el Capítulo 39.

El pretecho del mesencéfalo controla los reflejos pupilares

La incidencia de luz en un ojo provoca la constricción tanto de su pupila (respuesta directa) como la del otro ojo (respuesta consensuada). En los reflejos pupilares a la

luz intervienen las células ganglionares de la retina que se proyectan sobre el área del pretecho del mesencéfalo, inmediatamente rostral al tubérculo cuadrigémino superior donde el mesencéfalo se une con el tálamo. Las células del área del pretecho se proyectan a ambos lados sobre las neuronas parasimpáticas preganglionares del núcleo de Edinger-Westphal (u oculomotor accesorio), situado junto a las neuronas del núcleo motor ocular común (III par craneal) (Fig. 27-5). A través del nervio motor ocular común, las neuronas preganglionares del núcleo de Edinger-Westphal envían al tronco encefálico axones que inervan el ganglio ciliar, donde se encuentran las neuronas postganglionares encargadas de inervar el músculo liso del esfínter pupilar que contrae la pupila. Una vía simpática inerva los músculos radiales del iris que dilatan la pupila.

Los reflejos pupilares tienen gran importancia clínica, ya que indican el estado funcional de las vías aferentes y eferentes que intervienen en ellos. Por ejemplo, si la luz dirigida al ojo izquierdo de un paciente despierta una respuesta consensuada en el ojo derecho pero no una respuesta directa en el explorado, indicará que la rama aferente del reflejo, el nervio óptico, está intacto pero que existe una lesión de la rama eferente correspondiente al ojo izquierdo, posiblemente del nervio motor ocular común. Por el contrario, si existe una alteración unilateral del nervio óptico, la iluminación del ojo afectado no producirá cambio alguno en ninguna de las dos pupilas, pero la iluminación del ojo *normal* provocará una respuesta consensuada y directa, es decir, binocular. La ausencia de reflejos pupilares en un enfermo inconsciente es un síntoma de lesión del tronco encefálico, región en la que se originan los nervios motores oculares comunes.

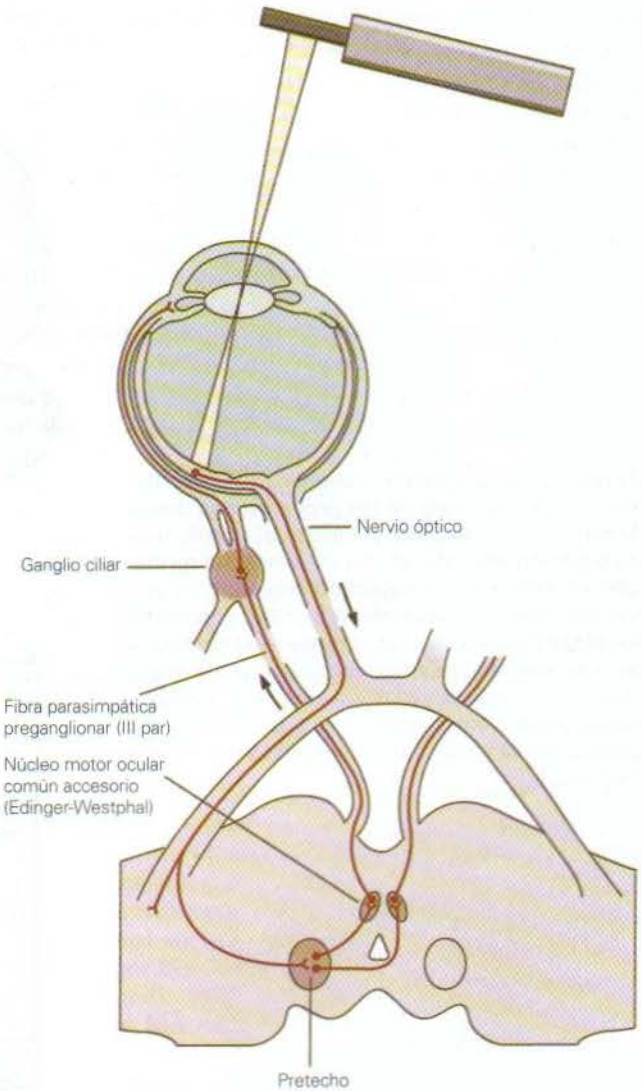


Figura 27-5. Vía del reflejo de constricción de la pupila. Las señales luminosas proceden del pretecho mesencefálico y alcanzan las neuronas parasimpáticas preganglionares del núcleo de Edinger-Westphal, desde el que viajan con el flujo eferente parasimpático del nervio motor ocular común hasta el ganglio ciliar. Las neuronas postganglionares inervan el músculo liso del esfínter de la pupila.

El núcleo geniculado lateral es el lugar principal de terminación de los impulsos dirigidos a la corteza visual

El 90 % de los axones retinianos termina en el núcleo geniculado lateral, principal estructura subcortical encargada de transportar la información visual a la corteza cerebral. En ausencia de esta vía, la percepción visual desaparece, aunque puede persistir una detección muy limitada de estímulos y movimientos hacia objetos situados en el campo visual. Esta visión residual, posiblemente vehiculada por la vía visual que pasa por el tubérculo cuadrigémino superior, ha recibido el nombre de *visión ciega*.

Las células ganglionares de la retina se proyectan de forma ordenada en zonas del núcleo geniculado lateral, por lo que cada núcleo geniculado lateral contiene una representación retinotópica de la mitad contralateral del campo visual. Al igual que sucede en el sistema somatosensitivo, la representación en el núcleo no es idéntica para todas las regiones de la retina, de manera que la representación de la fóvea, el área retiniana con mayor densidad de células ganglionares, es relativamente mayor que la de la retina periférica. La representación de la fóvea y de la región inmediatamente adyacente a ella constituye alrededor de la mitad de la masa del núcleo geniculado lateral (y de la corteza visual primaria). Las regiones periféricas de la retina son mucho mayores pero poseen una densidad menor de células ganglionares y su representación es también mucho menor.

Las células ganglionares de la fóvea y la región central de la retina que la rodea se encuentran densamente agrupadas para compensar el hecho de que el área central de la retina es menor que la periferia (debido a la concavidad del ojo). Como esta limitación física deja de existir fuera

de la retina, las neuronas del núcleo geniculado lateral y de la corteza visual primaria se encuentran distribuidas de una forma bastante homogénea y las conexiones de las más numerosas neuronas de la fóvea se distribuyen sobre una zona más amplia. La relación entre el área del núcleo geniculado lateral (o de la corteza visual primaria) y el área de la retina correspondiente a un grado del campo visual recibe el nombre de *factor de aumento*.

En los primates, incluido el hombre, el núcleo geniculado lateral contiene seis capas de cuerpos celulares separados por capas intralaminares de axones y dendritas. Estas capas se numeran del 1 al 6 en dirección de ventral a dorsal (Fig. 27-6). En este núcleo, los axones de las células ganglionares retinianas M y P descritas en el Capítulo 26 permanecen separados. Las dos capas más ventrales del núcleo contienen células relativamente grandes, por lo que se denominan *capas magnocelulares*; las principales aferencias procedentes de la retina nacen en las células ganglionares M. Las cuatro capas dorsales se denominan *capas parvocelulares* y reciben las aferencias procedentes de las células ganglionares P. Tanto las capas magnocelulares como las parvocelulares constan de células de centro conectado y de centro desconectado, similares a las células ganglionares de centro conectado y desconectado de la retina.

Cada capa individual del núcleo recibe aferencias procedentes de un solo ojo: las fibras de la hemirretina nasal contralateral entran en contacto con las capas 1, 4 y 6, y las fibras de la hemirretina temporal homolateral, con las capas 2, 3 y 5 (Fig. 27-6). Por tanto, aunque cada uno de los núcleos geniculados laterales recibe la información completa del campo visual contralateral, las aferencias procedentes de cada ojo se mantienen separadas. Las aferencias originadas en la hemirretina nasal del ojo contralateral representan el hemicampo visual contralateral completo, mientras que las originadas en la hemirretina temporal del ojo del mismo lado sólo representan el 90 % del hemicampo, ya que la semiluna temporal no envía aferencias (véase la Fig. 27-1).

Los campos receptivos de las células ganglionares de la retina son concéntricos y poseen una organización caracterizada por el antagonismo centro-periferia que permite medir el contraste de la intensidad de la luz entre el centro y el borde del campo receptivo (véase el Capítulo 26) ¿Tienen los campos receptivos de las neuronas geniculadas laterales una organización similar? David Hubel y Torsten Wiesel, quienes fueron los primeros en plantearse esta cuestión a principios de los años 60, comprobaron que así era. Dirigieron luz a la retina de gatos y monos proyectando patrones luminosos en una pantalla situada frente al animal. Observaron que los campos receptivos de las neuronas del núcleo geniculado lateral eran similares a los de la retina: pequeños campos concéntricos con un diámetro de alrededor de un grado cada uno. Igual que sucede en la retina, las células son de centro conectado o de centro desconectado y las células del núcleo geniculado lateral responden asimismo mejor a las manchas pequeñas de luz en el centro de sus campos receptivos; la iluminación difusa de la totalidad del campo receptivo sólo produce respuestas débiles. Esta semejanza entre las propiedades receptivas de las células del núcleo geniculado lateral y las de las células ganglionares de la retina deriva en parte del hecho de que cada neurona geniculada recibe sus principales impulsos retinianos a través de un número muy pequeño de axones.

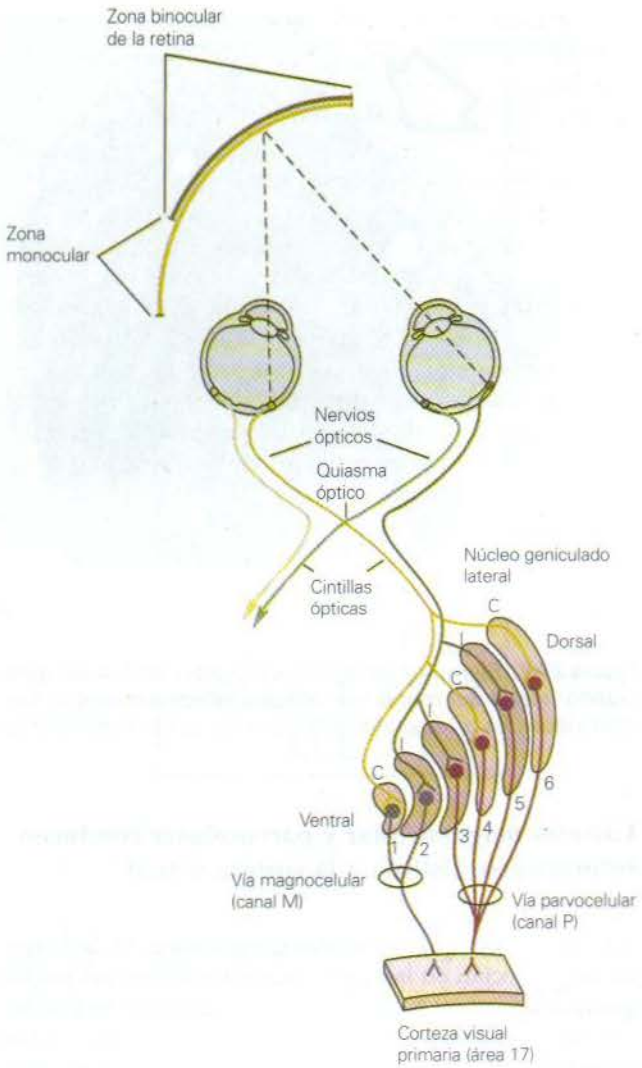


Figura 27-6. El núcleo geniculado lateral es la principal localización subcortical del procesamiento de la información visual. Las aferencias que proceden de la hemirretina derecha de cada ojo se proyectan en distintas capas del núcleo geniculado lateral derecho para crear una representación completa del hemicampo visual izquierdo. De la misma forma, las fibras de la hemirretina izquierda de cada ojo se proyectan en el núcleo geniculado lateral izquierdo (no mostrado). La semiluna temporal no está representada en las aferencias contralaterales (véase la Figura 27-1). Las capas 1 y 2 forman las capas magnocelulares y las capas 3 a 6 son las parvocelulares. Todas ellas se proyectan hacia el área 17, la corteza visual primaria (**C** = aferencia contralateral; **I** aferencia homolateral).

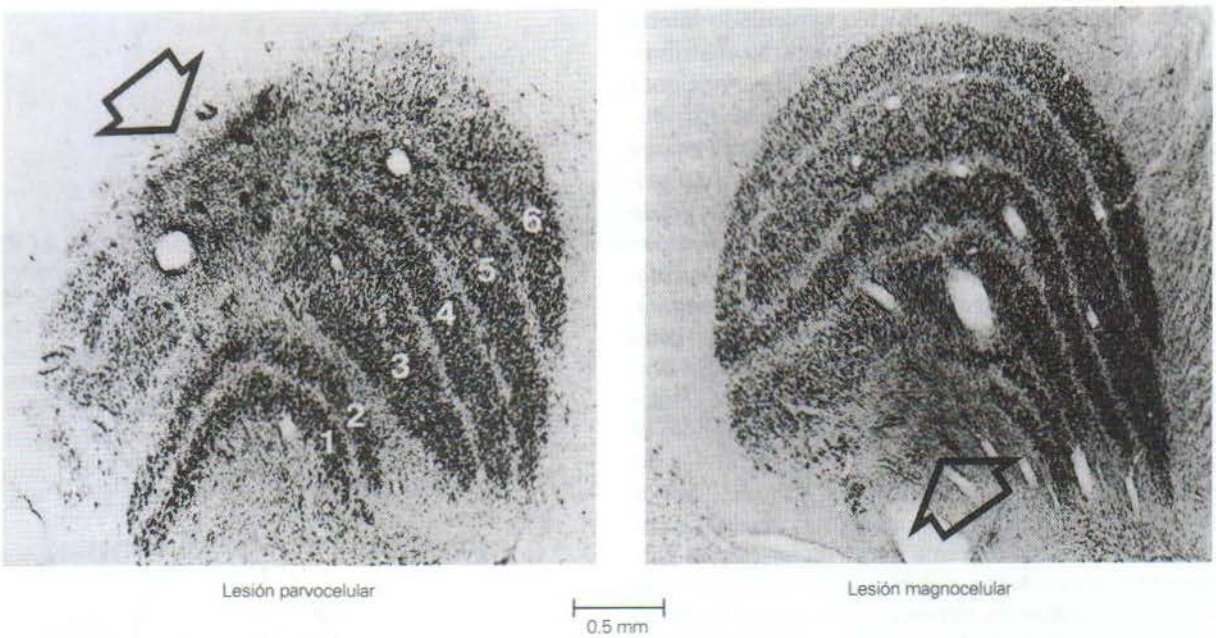


Figura 27-7. Ejemplos de lesiones (flechas) del núcleo geniculado lateral del mono que alteran selectivamente la función visual. En la fotografía de la izquierda se han numerado las capas geniculadas. Las lesiones se produjeron con una excitotoxina (ácido iboténico). Los cortes coronales se tiñeron con violeta de cresilo. (Tomado de Schiller y cols., 1990.)

Las vías magnocelular y parvocelular conducen información distinta a la corteza visual

Ya hemos visto que las células ganglionares M de la retina se proyectan en las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral y que las células ganglionares P lo hacen en las capas parvocelulares. A su vez, cada uno de estos tipos de capas se proyecta por separado en la corteza visual primaria, como se expondrá más adelante en este capítulo. Esta llamativa segregación anatómica ha hecho pensar que estas secuencias separadas de células ganglionares retinianas, geniculadas laterales y de la corteza visual, podrían corresponder a dos vías paralelas, a las que se denomina vías M y P.

Como refleja el Cuadro 27-1, las diferencias entre las células de las vías M y P son llamativas. En las células del núcleo geniculado lateral, la más importante de estas diferencias se refiere a su sensibilidad al *contraste de color*. Las células P responden a los cambios de color (rojo/verde y azul/amarillo) con independencia de su luminosidad relativa, mientras que la respuesta de las células M a los cambios de color es débil cuando la luminosidad es similar.

El *contraste de luminancia* es una medida de la diferencia entre las partes más iluminada y más oscura de un estímulo. Las células M responden cuando el contraste es de tan sólo un 2 %, mientras que las células P rara vez responden a contrastes menores a un 10 %. Ambos tipos de células se diferencian también por su respuesta a la frecuencia espacial y temporal. La *frecuencia espacial* es el número de repeticiones de un patrón a una distancia dada. Por ejemplo, la frecuencia espacial de la alternancia de barras claras y oscuras 10 veces sobre un ángulo visual de un grado es de 10 ciclos por grado. La *frecuencia temporal* es la rapidez de los cambios de patrón en función del tiempo: la conexión y desconexión de las barras de un enrejado 10 veces por segundo produciría una frecuencia temporal de 10 Hz. La resolución espacial de las células M tiende a ser menor y su resolución temporal mayor que las resoluciones respectivas de las células P.

Una forma de estudiar con mayor detenimiento la contribución de las vías M y P consiste en eliminar selectivamente una u otra en monos y después medir la capacidad del animal para llevar a cabo una tarea que se cree depende de la vía eliminada. Como las células M y P se encuentran en capas distintas del núcleo geniculado late-

Cuadro 27-1. Diferencias de sensibilidad de las células M y P según las características del estímulo

Características del estímulo	Sensibilidad	
	Células M	Células P
Contraste de color	No	Sí
Contraste de luminancia	Mayor	Menor
Frecuencia espacial	Menor	Mayor
Frecuencia temporal	Mayor	Menor

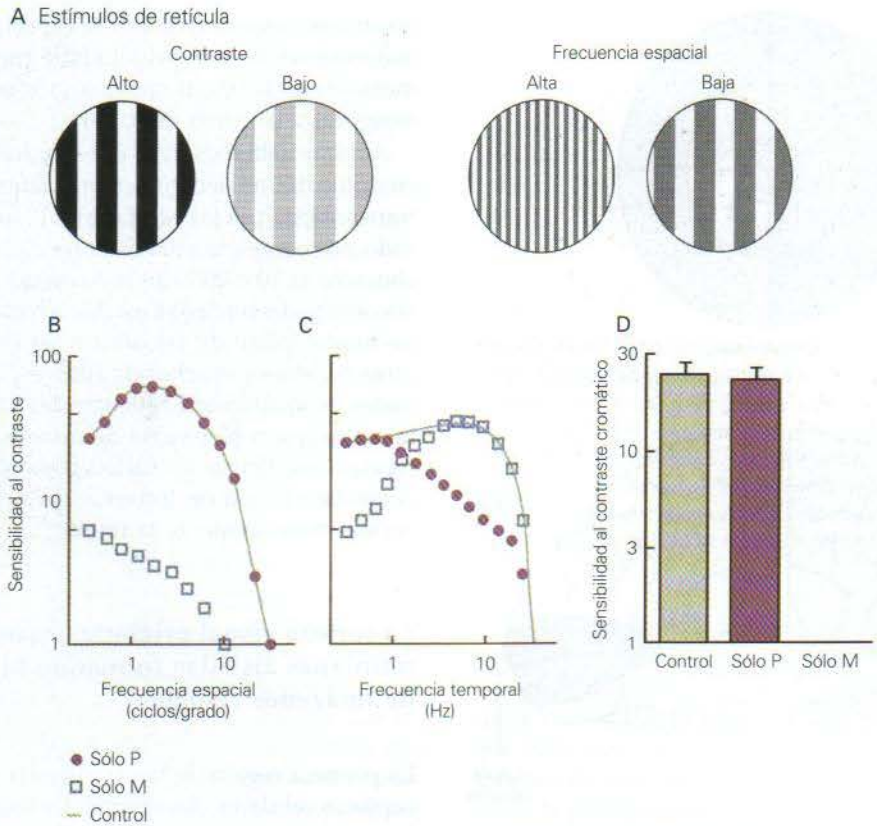


Figura 27-8. Pérdidas visuales tras la provocación de lesiones selectivas de las capas magnocelular y parvocelular del núcleo geniculado del mono. Se enseñó a los monos a mirar una mancha de fijación en un monitor de TV, presentando después estímulos en enrejado sobre una localización de campo visual. Se seleccionó la localización de forma que coincidiera con la parte del campo visual afectada por una lesión del núcleo geniculado lateral (como las mostradas en la Fig. 27-7). El centro de cada lesión correspondió a una capa que recibía información de un ojo y durante la prueba se cubrió el ojo no afectado. En cada presentación, los monos indicaron si las retículas eran verticales u horizontales, distinción que resultó más difícil cuando el contraste de luminancia de las retículas era muy bajo o la frecuencia espacial se hizo muy alta.

A. El contraste de luminancia es la diferencia entre las partes más iluminadas y más oscuras de la retícula. La frecuencia espacial es el número de barras claras y oscuras (ciclos) de la retícula por grado del ángulo visual. La frecuencia temporal (no mostrada) es la rapidez con que una retícula inmóvil se ilumina y se apaga por segundo (Hz).

B. La sensibilidad al contraste es la inversa del menor contraste del estímulo que puede detectarse. La sensibilidad al contraste para todas las secuencias espaciales sólo disminuye cuando la vía magnocelular (M) se conserva tras una lesión de la vía parvocelular (P). La línea continua azul en B y C muestra la sensibilidad del mono normal; los **círculos** muestran la contribución de la vía P (después de las lesiones de M) y los **cuadrados** corresponden a la contribución de la vía M (después de las lesiones de P).

C. La sensibilidad al contraste frente a una retícula de baja frecuencia espacial disminuye a las frecuencias temporales más bajas cuando sólo persisten las células M y a frecuencias más altas cuando sólo quedan células P.

D. El contraste de color se midió de la misma forma que el contraste de luminancia, salvo que en lugar de usar barras claras y oscuras se emplearon barras de distintos colores. La sensibilidad al contraste de color se pierde cuando sólo existen células M. (Adaptado de Merigan y Maunsell, 1993.)

ral, es posible eliminar una de las vías infligiendo lesiones químicas localizadas (Fig. 27-7).

Los efectos de estas lesiones focales en la visión de los colores son llamativos. La eliminación de las células P (dejando sólo las células M) provoca la pérdida completa de la visión de los colores (Fig. 27-8D), lo que se explica por la sensibilidad de estas células al color. Las lesiones de las capas de células M (conservando sólo las células P) no producen este tipo de déficit, lo que concuerda con la falta de sensibilidad al color de estas células. En el mono, las lesiones selectivas de las células M dificultan la percepción de un patrón de barras claras y oscuras tanto de frecuencia espacial baja (barras más separadas) como de frecuencia temporal alta (mayor velocidad de conexión y desconexión de las barras). Estos animales requieren un contraste de luminancia de las barras claras y oscuras superior al necesario en los monos normales para que la discriminación sea posible (Fig. 27-8B,C). Las lesiones de

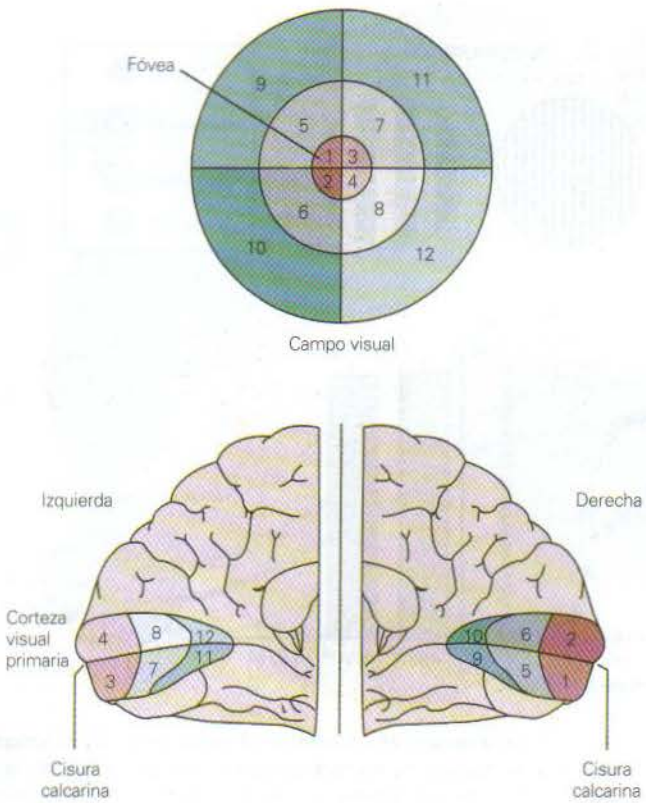


Figura 27-9. La representación de cada mitad del campo visual corresponde a la corteza visual primaria contralateral. En el hombre, la corteza visual primaria se encuentra en el polo posterior del hemisferio cerebral, casi exclusivamente en su superficie medial. (En algunas personas, se encuentra desviada y se extiende hacia una parte de la superficie lateral.) Las distintas áreas de la corteza visual primaria están dedicadas a partes específicas del campo visual, como reflejan los números correspondientes. Los campos superiores se localizan por debajo de la cisura calcarina y los campos inferiores, por encima de ella. La característica más notable de este mapa es que casi la mitad de toda la masa de tejido nervioso está dedicada a la representación de la fóvea y de la región inmediatamente adyacente a la misma, es decir, al área de mayor agudeza visual.

las capas de células P producen el efecto opuesto, dificultando la discriminación entre los estímulos tanto de frecuencia espacial alta (barras más juntas) como de frecuencia temporal baja (menor frecuencia de conexión y desconexión de las barras).

Así pues, tanto las propiedades de respuesta de cada célula como las consecuencias biológicas de la eliminación de las diferentes poblaciones demuestran que las contribuciones que hacen las células M y P a la percepción son distintas. Las células P son esenciales para la visión del color y las más importantes para la visión que requiere una resolución espacial alta y una resolución temporal baja. Las células M contribuyen sobre todo a la visión que requiere una resolución espacial baja y una resolución temporal alta. Esta especialización dentro del procesamiento es imprescindible para propiedades elementales de la visión tales como la resolución espacial y temporal y la visión del color.

Aunque sabemos mucho sobre los tipos celulares, los circuitos del núcleo geniculado lateral y la información transportada por las células M y P, todavía no se ha aclarado por completo cuál es la función del núcleo. De hecho, sólo el 10 a 20 % de las conexiones presinápticas de las células del núcleo se establecen con células retinianas. La mayor parte de las aferencias recibidas procede de otras regiones y muchos de ellos, especialmente los originados en la sustancia reticular del tronco encefálico y en la corteza, son aferencias de retroalimentación. Las aferencias que llegan al núcleo geniculado lateral pueden controlar el flujo de información que se dirige hacia la corteza procedente de la retina.

La corteza visual primaria organiza las aferencias retinianas aisladas formando bloques de imágenes visuales

La primera región de la vía visual que posee campos receptivos celulares claramente distintos de los de las células retinianas es la corteza visual primaria, también conocida como área visual 1 (abreviado, V1). Esta región de la corteza, el área 17 de Brodmann, recibe también el nombre de *corteza estriada*, porque contiene bandas claramente visibles de sustancia blanca en la capa 4, la *estría de Gennari*, formadas por axones mielínicos. Al igual que el núcleo geniculado lateral y el tubérculo cuadrigémino superior, la corteza visual primaria de cada hemisferio cerebral recibe la información procedente sólo de la mitad contralateral del campo visual (Fig. 27-9).

En el hombre, la corteza visual primaria tiene unos 2 mm de espesor y está formada por 6 capas de células (capas 1-6) situadas entre la superficie pial y la sustancia blanca subyacente. La capa principal para la recepción de los impulsos procedentes del núcleo geniculado lateral es la capa 4, que se divide a su vez en cuatro subcapas (subláminas): 4A, 4B, 4Cα y 4Cβ. El seguimiento de las células residentes y de las aferencias axonales en el mono demuestra que las células M y P del núcleo geniculado lateral terminan en capas diferentes e incluso en subcapas distintas. Los axones de las células M acaban principalmente en la sublámina 4Cα, mientras que los axones de la mayoría de las células P lo hacen en la sublámina 4Cβ (Fig. 27-10A). Por tanto, la segregación de las vías parvocelular y magnocelular continúa manteniéndose en este nivel.

Los axones de un tercer grupo de células, localizadas en la región intralaminar del núcleo geniculado lateral, acaban en las capas 2 y 3, donde inervan parches de células denominados *manchas*, un agrupamiento funcional

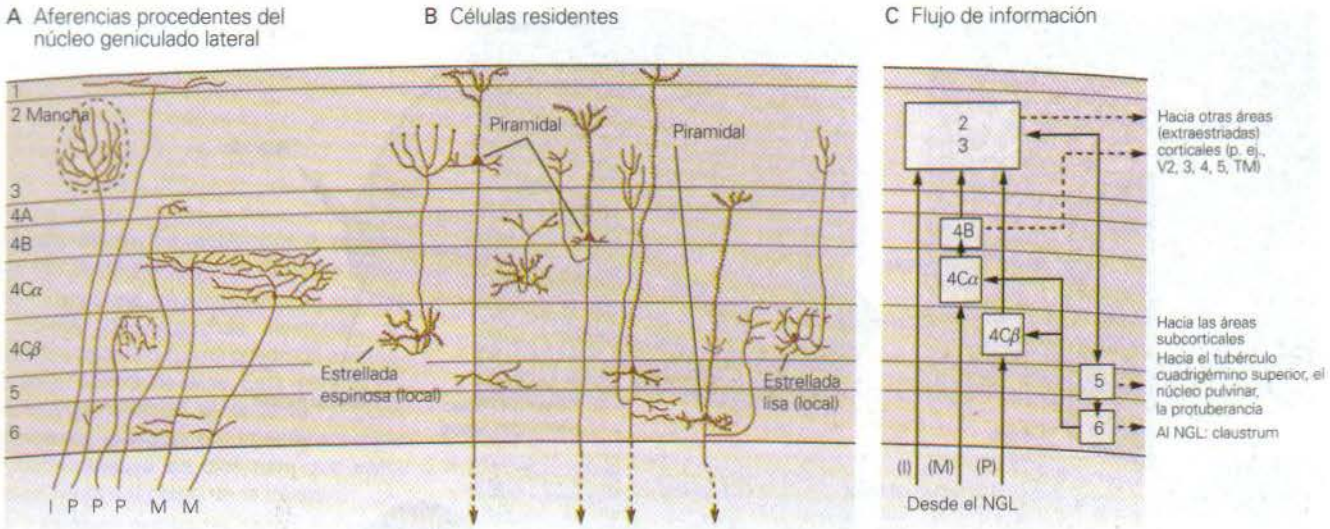


Figura 27-10. La corteza visual primaria tiene distintas capas anatómicas, cada una de ellas con conexiones sinápticas características. (Adaptado de Lund, 1988.)

A. La mayor parte de las fibras aferentes procedentes del núcleo geniculado lateral terminan en la capa 4. Los axones de las células de las capas parvocelulares (**P**) acaban sobre todo en la capa 4Cβ, con impulsos motores hacia 4A y 1, mientras que los axones de las células de las capas magnocelulares (M) terminan preferentemente en la capa 4Cα. Colaterales de ambos tipos de células acaban también en la capa 6. Las células de las regiones intralaminares (I) del núcleo geniculado lateral terminan en regiones de mancha de las capas 2 y 3.

B. En la corteza visual primaria existen varios tipos de neuronas. Las células estrelladas espinosas y las piramidales, ambas con dendritas espinosas, son excitadoras. Las células estrelladas lisas con inhibitorias. Las células piramidales se proyectan hacia el exterior de la corteza, mientras que los dos tipos de células estrelladas son neuronas locales.

C. Concepción del flujo de información basada en las conexiones anatómicas. (**NGL** = núcleo geniculado lateral; **TM** = área temporal media).

Aferencias. Los axones de las células M y P del núcleo geniculado lateral terminan formando sinapsis con las células estrelladas de las subcapas de 4C y los axones de estas últimas se proyectan a la capa 4B o a las capas superiores 2 y 3. Los axones de las células de las zonas intralaminares del núcleo geniculado lateral alcanzan directamente las capas 2 y 3.

Conexiones intracorticales. Los axones colaterales de las células piramidales de las capas 2 y 3 se dirigen hacia las células piramidales de la capa 5, cuyos axones colaterales se proyectan tanto a las células piramidales de la capa 6 como, de vuelta, a las células de las capas 2 y 3. Los axones colaterales de las células piramidales de la capa 6 forman asas y retroceden hacia la capa 4C, para terminar formando sinapsis con las células estrelladas lisas.

Eferencias. Cada capa, salvo la 4C, emite eferencias de distintos tipos para V1. Las células de las capas 2, 3 y 4B se proyectan hacia las áreas corticales visuales extraestriadas. Las células de la capa 5 se proyectan hacia el tubérculo cuadrigémino superior, la protuberancia y el núcleo pulvinar. Las células de la capa 6 vuelven al núcleo geniculado lateral y al antemuro.

que trataremos más adelante. Es probable que estas células intralaminares reciban aferencias retinianas procedentes sobre todo de células ganglionares distintas de las que originan las aferencias destinadas a las células M y P. Por tanto, estas células podrían representar otra vía paralela a las M y P que se dirigiría desde la retina a la corteza visual, aunque es poco lo que se sabe sobre su función.

Como se describió en el Capítulo 17, en la corteza existen dos clases de células básicas. Las *células piramidales* son grandes y tienen largas dendritas espinosas; son neuronas de proyección y sus axones se dirigen hacia otras regiones del encéfalo y hacia las neuronas de interconexión de las áreas locales. Las *células no piramidales* son pequeñas y de forma estrellada y sus dendritas son tanto espinosas (células estrelladas espinosas) como lisas (estrelladas lisas). Existen interneuronas locales cuyos axones permanecen confinados en la corteza visual primaria (Fig. 27-10B). Las células piramidales y las estrelladas espinosas son excitadoras y muchas utilizan el glutamato o el aspartato como transmisores; las células estrelladas lisas son inhibidoras y muchas contienen ácido γ-aminobutírico (GABA).

Cuando las fibras procedentes del núcleo geniculado lateral penetran en la corteza visual primaria, la información fluye sistemáticamente desde una capa cortical a otra, comenzando en las células estrelladas espinosas, que predominan en la capa 4. Estas células distribuyen las aferencias procedentes del núcleo geniculado lateral por la corteza y las células piramidales proporcionan axones colaterales que se dirigen hacia arriba y abajo para integrar la actividad de todas las capas de V1 (Fig. 27-10C).

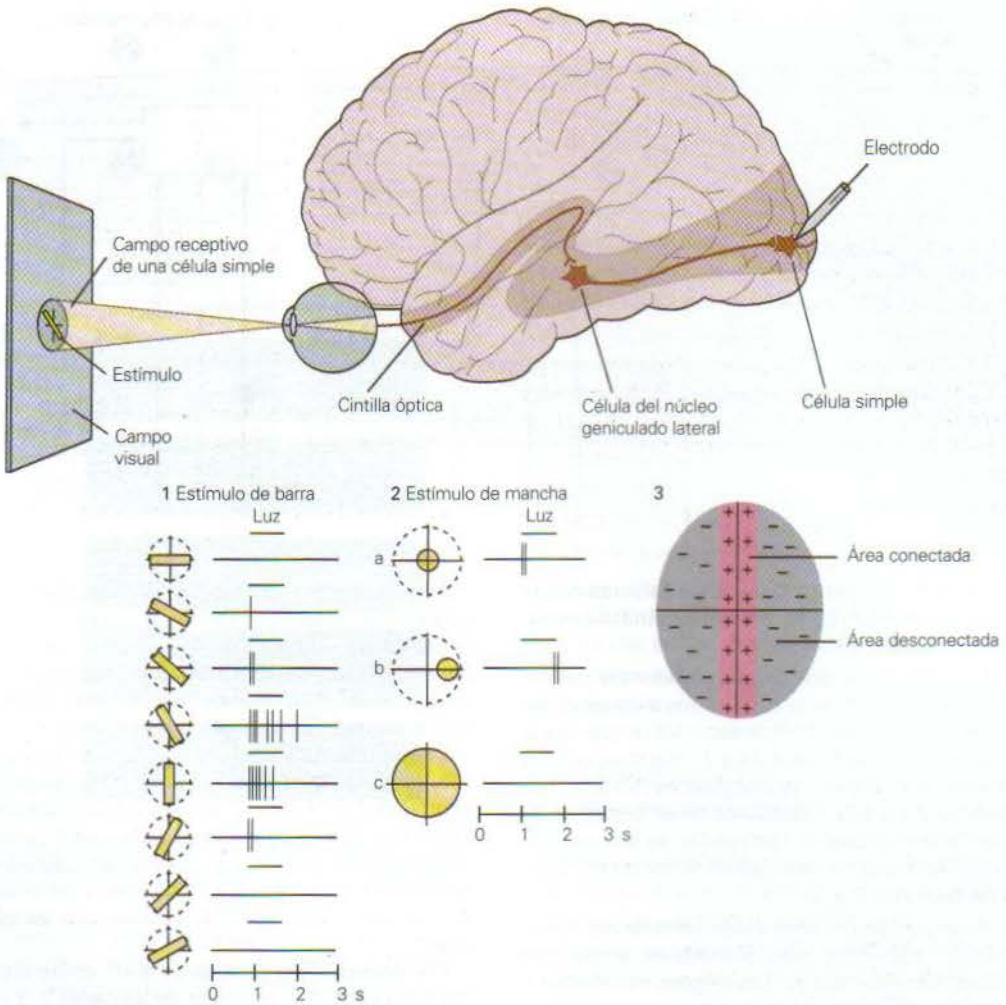


Figura 27-11. Campo receptivo de una célula simple de la corteza visual primaria. El campo receptivo de una célula del sistema visual se determina a través de la actividad registrada en la célula mientras se proyectan manchas y barras de luz sobre el campo visual a una distancia adecuada de la fóvea. Los registros aquí mostrados corresponden a una célula simple. La línea situada sobre cada registro de potenciales de acción indica la duración de la iluminación. (Adaptado de Hubel y Wiesel, 1959 y Zeki, 1993.)

1. La respuesta de la célula a una barra de luz es máxima cuando la barra está orientada verticalmente en el centro de su campo receptivo.

2. Las manchas de luz siempre despiertan respuestas débiles o nulas. Una mancha pequeña en el centro excitador del campo sólo despertará una respuesta excitatoria débil (**a**). Una mancha pequeña en el área inhibitoria despertará una respuesta inhibitoria débil (**b**). La luz difusa no provoca respuesta alguna (**c**).

3. Usando manchas de luz pueden localizarse las áreas excitadoras o «conectadas» (+) e inhibitorias o «desconectadas» (–). El mapa de las respuestas revela un área «conectada» alargada y un área «desconectada» a su alrededor, lo que concuerda con la respuesta óptima de la célula a una barra vertical de luz.

Células simples y complejas descomponen los perfiles de la imagen visual en segmentos lineales cortos de diferentes orientaciones

¿Cómo se refleja la complejidad del circuito cerebral en las propiedades de las respuestas de las células corticales? Hubel, Wiesel y sus colaboradores observaron que la mayoría de las células situadas por encima y por debajo de la capa 4 respondían de manera óptima a estímulos que son sustancialmente más complejos que los que excitan a las células de la retina y del núcleo geniculado lateral. Su hallazgo más inesperado fue que las pequeñas manchas de luz, que son estímulos muy efectivos para la retina, el núcleo geniculado lateral y la capa cortical 4C receptora de impulsos, lo son mucho menos en todas las demás capas de la corteza visual salvo, posiblemente, en las regiones de mancha de las capas superficiales. Por el contrario, los estímulos con propiedades lineales, como las barras o las líneas, obtienen las mejores respuestas. Estas células pertenecen a dos grupos principales, simple y complejo.

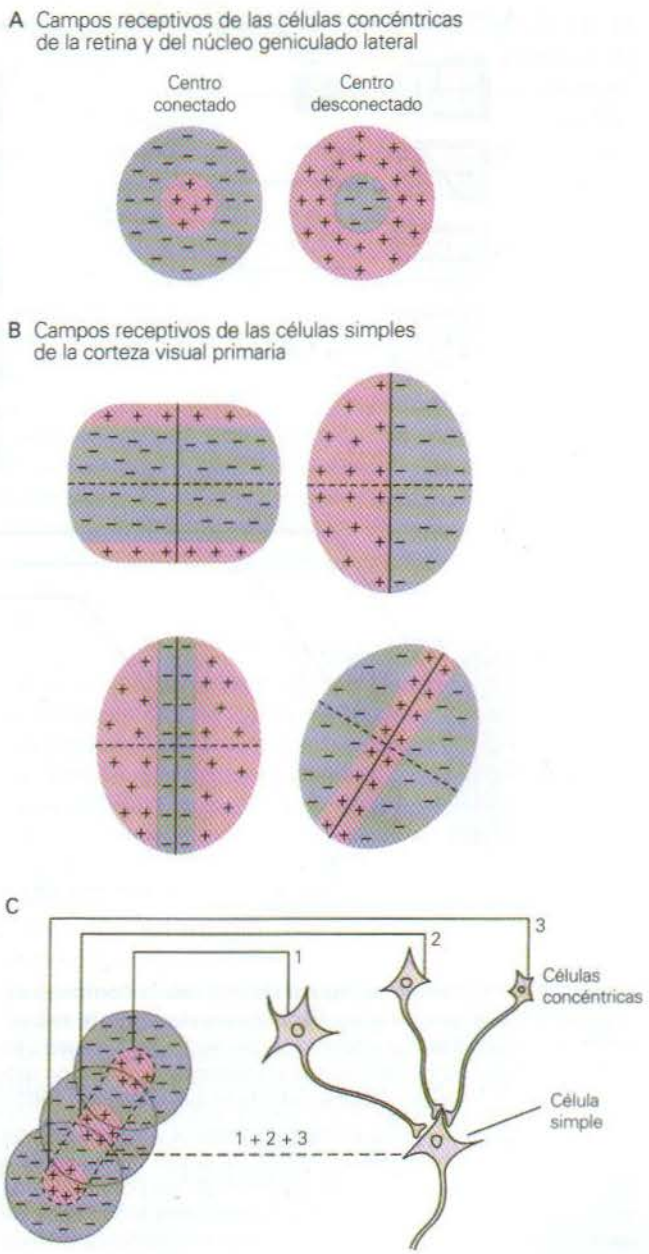


Figura 27-12. Los campos receptivos de las células simples de la corteza visual primaria son distintos y más variados que los de las neuronas de la retina y del núcleo geniculado lateral.

A. Las células de la retina y del núcleo geniculado lateral son de dos clases: de centro conectado y de centro desconectado. Los campos receptivos de estas neuronas tienen una organización centro-periferia que refleja sus regiones excitadoras (+) e inhibitorias (–) antagónicas.

B. Los campos receptivos de las células simples de la corteza visual primaria tienen estrechas zonas alargadas flanqueadas por áreas excitadoras (+) o inhibitorias (–). Pese a su variedad, los campos receptivos de las células simples tienen tres características comunes: 1) posición retiniana específica, 2) zonas excitadoras e inhibitorias separadas y 3) un eje de orientación específico.

C. Modelo de organización de las aferencias en el campo receptivo de las células simples propuesto por Hubel y Wiesel. Según este modelo, una neurona cortical simple de la corteza visual primaria recibe conexiones excitadoras convergentes procedentes de tres o más células de centro conectado que, en conjunto, representan la luz que incide a lo largo de una línea recta en la retina. El resultado es que el campo receptivo de la célula cortical simple tiene una región excitadora alargada, indicada por el perfil coloreado en el diagrama del campo receptivo. La periferia inhibitoria de las células corticales simples depende probablemente de las células de centro desconectado, cuyos campos receptivos (no mostrados) se encuentran junto a los de las células de centro conectado. (Adaptado de Hubel y Wiesel, 1962.)

Las células *simples* responderán mejor a una barra de luz que tenga una orientación específica. Por ejemplo, una célula que responde mejor a una barra vertical no responderá, o lo hará sólo débilmente, a una barra horizontal o incluso oblicua (Fig. 27-11). Así pues, un conjunto organizado de células de la corteza, todas ellas receptoras de impulsos procedentes del mismo punto de la retina pero con campos receptivos rectilíneos y con ejes de orientación distintos, es capaz de representar cada eje de rotación de ese punto de la retina.

Las células simples tienen zonas excitadoras e inhibitorias en sus campos receptivos, aunque dichas zonas son algo mayores que las de las células geniculadas laterales (Fig. 27-12A,B). Por ejemplo, una célula puede tener una zona excitadora rectilínea (con su eje mayor siguiendo la dirección de las 12 a las 6, tal como se muestra en la parte superior de la Fig. 27-12B). En una célula con un campo de estas características, el estímulo eficaz debe excitar el segmento específico de la retina inervado por los receptores de la zona excitadora y tener las propiedades lineales correctas (en este caso, un borde), así como tener un eje específico de orientación (en este caso vertical, dirigido entre las 12 y las 6 del reloj).

Si las conexiones presinápticas procedentes del núcleo geniculado lateral estuvieran dispuestas adecuadamente sobre la célula simple, los campos receptivos rectilíneos

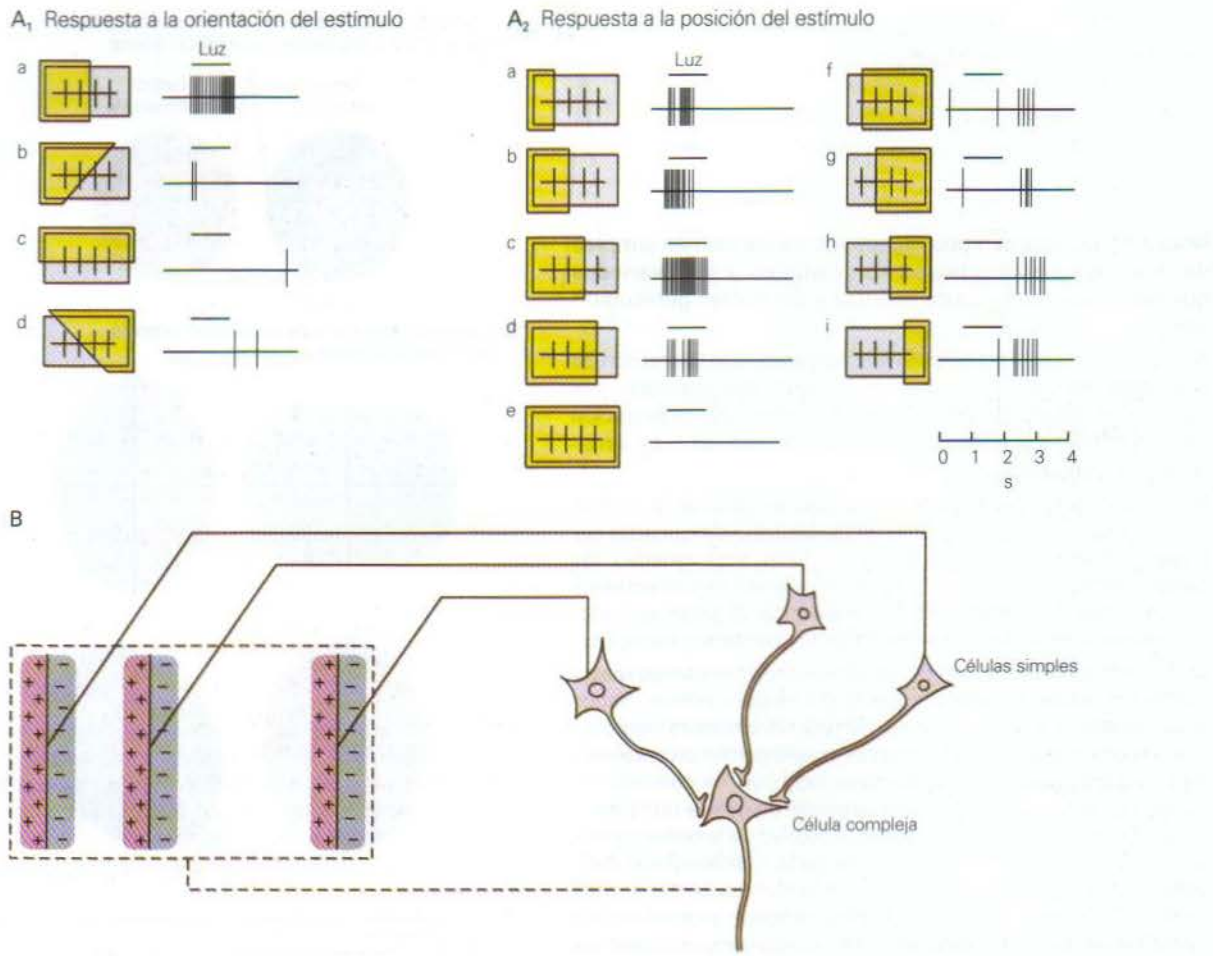


Figura 27-13. El campo receptivo de una célula compleja de la corteza visual primaria no tiene zonas claramente excitadoras e inhibitorias. La orientación del estímulo luminoso es importante, pero no puede decirse lo mismo de su posición respecto al campo receptivo. (Adaptado de Hubel y Wiesel, 1962.)

A. En este ejemplo, la célula responde mejor a una línea vertical que se mueve atravesando el campo receptivo de izquierda a derecha. Esta figura muestra los patrones de los potenciales de acción generados por la célula como respuesta a dos tipos de variaciones del estímulo: diferencias de la orientación y diferencias de la posición. La línea situada sobre cada registro indica el período de iluminación. **1.** Distintas orientaciones del estímulo luminoso producen velocidades diferentes de activación celular. Una barra vertical de luz situada a la izquierda del campo receptivo produce fuertes respuestas excitadoras (**a**). Las orientaciones distintas de la vertical son menos efectivas (**b-d**). **2.** La posición del borde de la luz dentro del campo receptivo influye en el tipo de respuesta de la célula. Si el borde de la luz procede de cualquier punto situado a la derecha del campo receptivo, el estímulo producirá una respuesta excitadora (**a-d**). Si el borde procede del lado izquierdo, el estímulo inducirá una respuesta inhibitoria (**f-i**). La iluminación de la totalidad del campo receptivo no produce respuesta (**e**).

B. Según Hubel y Wiesel, el patrón de las aferencias es el que determina los campos receptivos de las células complejas. Cada una de ellas recibe estímulos aferentes excitadores convergentes que proceden de varias células corticales simples, todas ellas con un campo receptivo organizado de manera similar: una zona excitadora rectilínea central (+) y regiones periféricas inhibitorias (–). Por tanto, el campo receptivo de una célula compleja se forma a partir de los campos individuales de las células presinápticas.

podrían construirse a partir de muchos campos circulares (Fig. 27-12C). De hecho, los experimentos indican que las regiones excitadoras («de conexión») del campo receptivo de las células simples representan en gran medida las aferencias procedentes de las células geniculadas laterales de centro conectado, mientras que las regiones inhibitorias («de desconexión») representan las aferencias originadas en las células geniculadas laterales de centro desconectado ligeramente desplazadas.

Los campos receptivos de las *células complejas* de la corteza suelen ser mayores que los de las células simples. Estos campos tienen también un eje de orientación crítico, pero la posición precisa del estímulo dentro del campo receptivo es menos crucial, ya que no están claramen-

te definidos en zonas de conexión y desconexión (Fig. 27-13A). En consecuencia, es el movimiento a través del campo receptivo el que constituye un estímulo especialmente eficaz para ciertas células complejas. Aunque algunas de ellas tienen conexiones directas con las células de la capa 4C, Hubel y Wiesel propusieron que una parte importante de las aferencias que llegan a las células complejas proceden de un grupo de células corticales simples que posee el mismo eje de orientación pero que tiene campos receptivos situados en posiciones ligeramente descompensadas (Fig. 27-13B).

La convergencia progresiva logra cierta abstracción de las características

El patrón de convergencia de las aferencias a través de la vía que conduce a las células complejas indica que cada una de ellas controla la actividad de un grupo de células simples, que cada célula simple controla la actividad de un grupo de células geniculadas y que cada célula geniculada controla la actividad de un grupo de células ganglionares de la retina. Las células ganglionares supervisan la actividad de las células bipolares que, a su vez, supervisan a grupos de receptores. En cada uno de estos niveles, la capacidad de abstracción de cada célula es mayor que la de las células de los niveles inferiores.

En cada nivel de la vía aferente, las propiedades del estímulo activador de la célula son cada vez más específicas. Las neuronas ganglionares retinianas y las del núcleo geniculado responden sobre todo al contraste. Las células simples y complejas de la corteza transforman esta información elemental, a través del patrón de excitación de sus campos rectilíneos, en segmentos lineales relativamente precisos, con sus correspondientes bordes. Hubel y Wiesel indicaron que este procesamiento es un paso importante en el análisis de los contornos de los objetos.

De hecho, la información sobre el contorno puede bastar para reconocer al objeto. El interior monótono o las superficies de fondo no contienen información visual esencial. David Hubel describió del siguiente modo esta inesperada característica de la percepción:

> Muchas personas, incluyéndome a mí mismo, siguen siendo reacias a aceptar la idea de que el interior de una forma... no excita por sí solo a las células de nuestro encéfalo... que nuestra conciencia del interior como blanco o negro... sólo depende de la sensibilidad de las células para percibir los bordes. El argumento intelectual es que la percepción de un interior uniformemente iluminado depende de la activación de las células cuyos campos se hallan en los bordes y de la ausencia de activación de las células cuyos campos se encuentran dentro de esos bordes, ya que esta activación indicaría que el interior no está uniformemente iluminado. Así pues, nuestra percepción del interior como blanco, negro, gris o verde no tiene nada que ver con las células cuyos campos se encuentran en el interior, por difícil que sea de tragar... Lo único que tenemos que saber es lo que pasa en los bordes: el interior es aburrido.

La información procedente de los bordes es la que nos permite reconocer fácilmente los objetos representados en un cuadro, aunque sólo estén bosquejados con un trazo grueso (véase la Fig. 25-3).

Puesto que las células simples y complejas de V1 reciben las aferencias que llegan tanto por la vía M como por la vía P, ambas vías podrían contribuir a lo que el biólogo teórico David Marr llamó el *bosquejo primordial*, la aproximación bidimensional inicial a la forma de un estímulo. En el Capítulo 28 volveremos a tratar del destino de las vías P y M.

La corteza visual primaria está organizada en módulos funcionales

Hemos visto que la organización de los campos receptivos de las neuronas de la vía visual cambia de concéntrica a simple y de ésta a compleja ¿Refleja esta transformación local una organización mayor dentro de la corteza visual? Veremos que las neuronas de la corteza visual tienen una organización columnar similar a la de la corteza sensitiva somática y que puede admitirse que los conjuntos de columnas son módulos funcionales, pues cada uno de ellos procesa la información visual procedente de una región específica del campo visual.

Las neuronas con campos receptivos similares están organizadas en columnas

Igual que la corteza sensitiva somática, la corteza visual primaria se dispone en estrechas columnas de células situadas entre la superficie pial y la sustancia blanca. Cada columna tiene una anchura de 30 a 100 μm y una profundidad de 2 mm. Estas columnas contienen células en la capa 4C con campos receptivos concéntricos. Por encima y por debajo de esta capa existen células simples cuyos campos receptivos controlan posiciones retinianas casi idénticas y con ejes de orientación iguales, lo que justifica el nombre de *columnas de orientación* que se da a estos agrupamientos. Cada columna de orientación contiene, además, células complejas. La forma más fácil de explicar las propiedades de estas células complejas es admitir que cada una de ellas recibe conexiones directas procedentes de las células simples de cada columna. De esta forma, las columnas del sistema visual parecen hallarse organizadas para permitir interconexiones locales entre las células y generar a partir de ellas nuevos niveles de abstracción de la información visual. Por ejemplo, las columnas permiten que las células corticales generen propiedades de campo receptivo lineal a partir de los impulsos procedentes de varias células del núcleo geniculado lateral, que son las que mejor responden a las pequeñas manchas de luz.

El descubrimiento de la existencia de columnas en distintos sistemas sensitivos fue uno de los progresos más

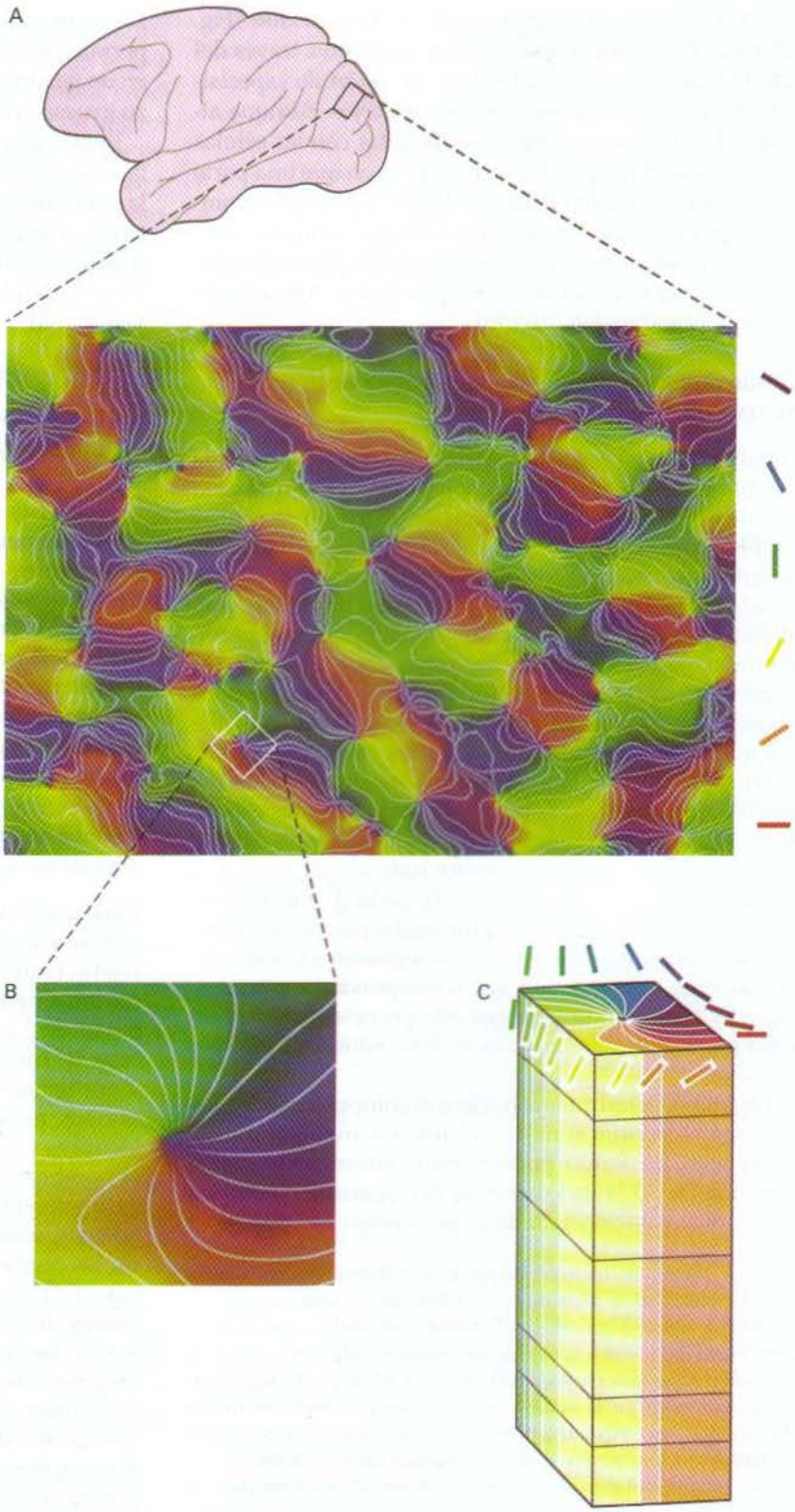


Figura 27-14. Columnas de orientación en la corteza visual del mono. (Cortesía de Gary Blasdel.)

A. Imagen de un rectángulo de 9 × 12 mm de la superficie cortical tomado mientras el mono veía contornos de distintas orientaciones (indicadas a la derecha). La imagen se obtuvo mediante un sistema de imagen óptica y comparando los cambios locales de reflectancia que indican la actividad. Las áreas más activas durante la presentación de una orientación concreta se indican por el color elegido para representar la orientación (barras de la derecha). Se eligieron los colores complementarios para representar las orientaciones ortogonales. Por tanto, el rojo y el verde indican actividades máximas en respuesta a las posiciones horizontal y vertical, mientras que el azul y el amarillo indican la mayor activación provocada por las posiciones oblicuas izquierda y derecha.

B. Aumento de un área «en molinillo» de A. Las orientaciones que producen mayor actividad permanecen constantes a lo largo de los radios, extendiéndose hacia fuera desde el centro, pero cambian continuamente (alrededor de ±180°).

C. Organización tridimensional de las columnas de orientación de la corteza visual primaria situadas bajo la región de la superficie mostrada en B.

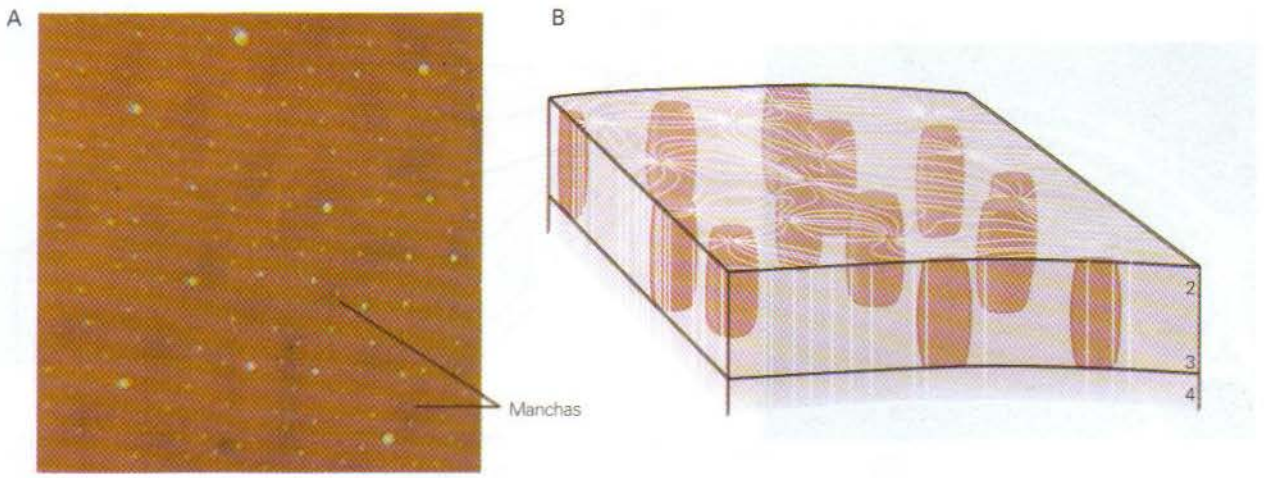


Figura 27-15. Organización de las manchas en la corteza visual.

A. En esta fotografía de una sola capa de corteza superior de 40 μm de espesor procesada histoquímicamente para mostrar la densidad de la citocromo oxidasa, una enzima mitocondrial que interviene en la producción de energía, pueden verse las manchas como manchas oscuras. La potenciación de la actividad enzimática de las manchas parece corresponder a una mayor actividad nerviosa. El corte de la corteza fue tangencial. (Cortesía de D. Ts'o, C. Gilbert y T. Wiesel.)

B. Organización de las manchas en relación con las columnas de orientación. Sólo se muestran las capas superiores de la corteza, con las manchas extendiéndose por estas capas. Las manchas interrumpen el patrón de las columnas de orientación.

importantes logrados en la fisiología cortical durante los últimos decenios e inmediatamente planteó cuestiones que han impulsado nuevos descubrimientos. Por ejemplo, ya que las células que tienen un mismo eje de orientación tienden a agruparse en columnas, ¿cómo se organizan entre sí las columnas de células con ejes de orientación *diferentes*? La cartografía detallada de las columnas adyacentes efectuada por Hubel y Wiesel utilizando penetraciones tangenciales con microelectrodos reveló una organización precisa, con una desviación ordenada en el eje de orientación desde una columna a la siguiente. Alrededor de cada tres cuartas partes de un milímetro contienen un ciclo completo de cambios de orientación.

La distribución anatómica de las columnas de orientación se definió primero mediante experimentos electrofisiológicos haciendo marcas en la corteza cerca de las células que se activan por estímulos de una orientación determinada. Más tarde, esta disposición anatómica se definió inyectando 2-desoxiglucosa, un análogo de la glucosa que puede marcarse con un isótopo radiactivo e inyectarse en el encéfalo. Las células metabólicamente activas captan el isótopo marcado, lo que permite detectarlas cuando los cortes de la corteza se colocan sobre placas de rayos X. Así, cuando se emite un estímulo de líneas que siguen una orientación determinada, se recoge una disposición ordenada de bandas de células activas e inactivas. Un notable adelanto permite en la actualidad visualizar directamente las columnas de orientación diferente en la corteza cerebral viva. Con un colorante sensible al voltaje o mediante diferencias inherentes de la dispersión de la luz en las células activas e inactivas, una cámara de gran sensibilidad puede detectar el patrón de orientación de las columnas activas e inactivas cuando el estímulo presentado es una barra de luz con un eje de orientación específico (Fig. 27-14).

Las desviaciones sistemáticas del eje de orientación entre una columna y la siguiente se ven interrumpidas a veces por *manchas*, las regiones celulares con forma de tachuela prominentes en las capas 2 y 3 de V (Fig. 27-15). Las células de las manchas suelen responder a los distintos estímulos de color y sus campos receptivos, como los de las células del núcleo geniculado, no tienen orientación específica alguna.

Además de las columnas de células que responden al eje de orientación y las manchas relacionadas con el procesamiento del color, existe un tercer sistema de columnas alternativas que procesan aferencias separadas procedentes de cada ojo. Estas columnas de *predominio ocular*, sobre las que volveremos en el Capítulo 56, constituyen un conjunto ordenado de células que reciben aferencias procedentes únicamente del ojo derecho o del izquierdo y son importantes en la interacción binocular. Las columnas de predominio ocular se han definido usando el transporte transináptico de aminoácidos radiactivos inyectados en un ojo. Las autorradiografías de secciones de la corteza cortadas perpendiculares a las capas muestran en la capa 4 parches muy marcados que reciben las aferencias procedentes del ojo inyectado, y que alternan con parches no marcados que intervienen en las aferencias procedentes del ojo no marcado (Fig. 27-16).

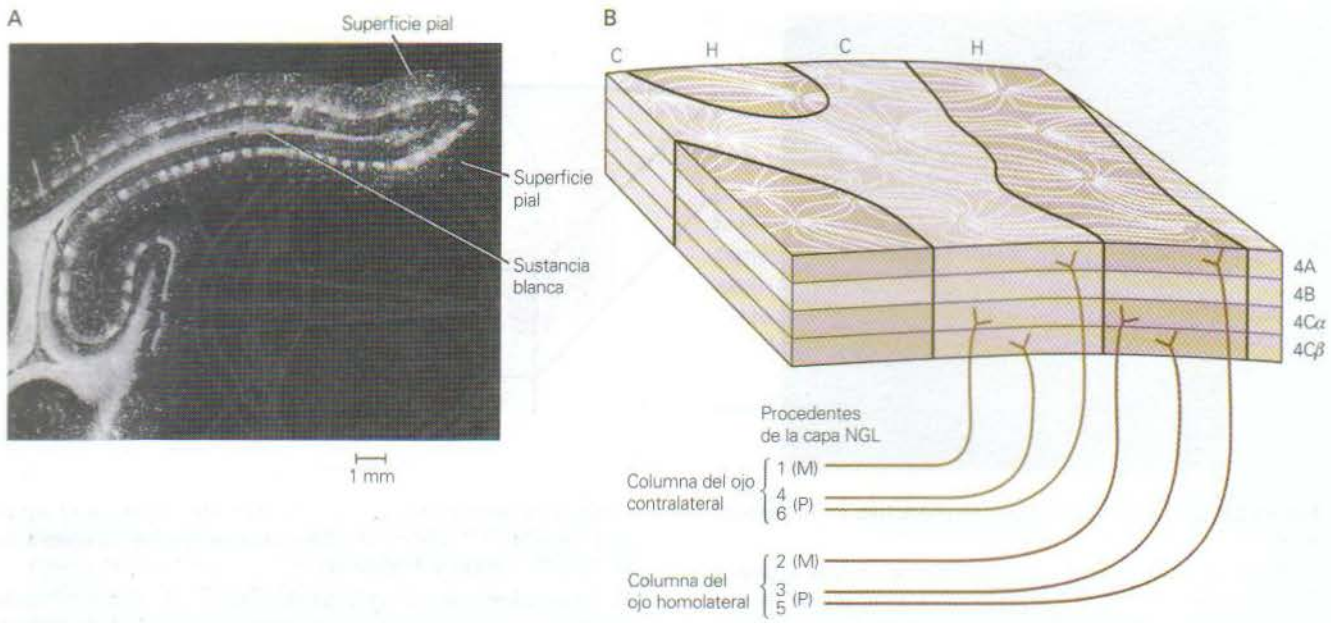


Figura 27-16. Columnas de predominio ocular.

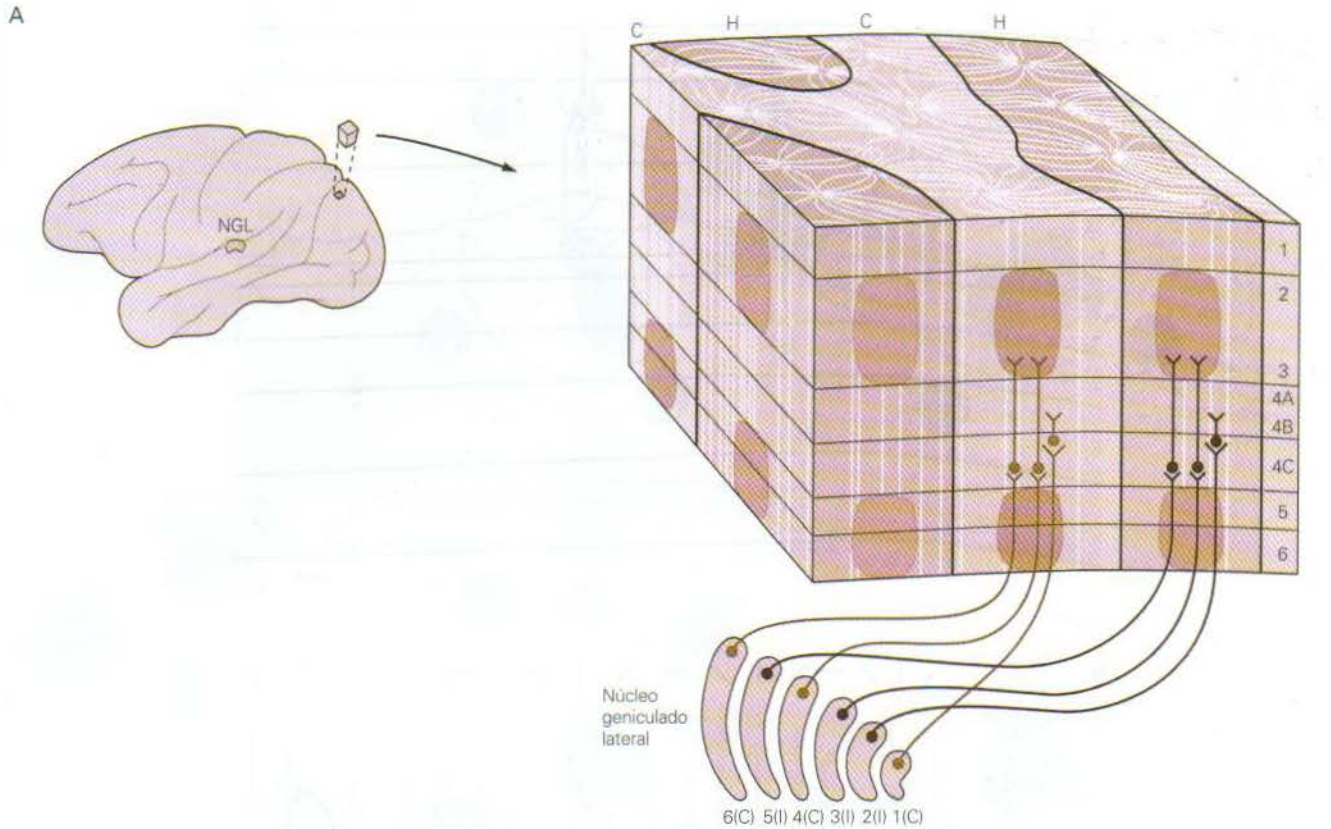
A. Esta autorradiografía de la corteza visual primaria de un mono adulto muestra las columnas de predominio ocular como parches blancos y negros alternativos (marcados y no marcados) en la capa 4 de la corteza, por debajo de la superficie pial. Se inyectó un marcador celular en uno de los ojos del mono; a lo largo de 2 semanas, este marcador fue transportado hasta el núcleo geniculado lateral y después de atravesar las sinapsis, llegó a las células de relevo geniculocorticales, cuyos axones terminan en la capa 4 de la corteza visual. Las áreas de la capa 4 que recibían los impulsos aferentes del ojo inyectado se tiñeron mucho y aparecen en color blanco; los parches alternativos no marcados recibían los impulsos del ojo no inyectado. En conjunto, pueden contarse unas 56 columnas en la capa 4C. La sustancia blanca subyacente aparece blanca porque en ella se encuentran los axones marcados de las células geniculadas. (Tomado de Hubel y Wiesel, 1979.)

B. Esquema de las aferencias de las columnas de predominio ocular alternativas de la capa 4 de la corteza visual primaria. Los impulsos de los ojos contralateral (**C**) y homolateral (**H**) se originan en capas distintas del núcleo geniculado lateral (**NGL**), identificadas en la Figura 27-5 y que se proyectan sobre distintas subdivisiones de la capa 4.

Una hipercolumna representa las propiedades visuales de una región del campo visual

Hubel y Wiesel introdujeron el término *hipercolumna* para definir un conjunto de columnas que responde a líneas de todas las orientaciones situadas en una región concreta del espacio. En la Figura 27-17 se muestra la relación entre las columnas de orientación, las columnas de predominio ocular independientes y las manchas dentro de un módulo. La secuencia completa de columnas de predominio ocular y de columnas de orientación se repite de forma regular y precisa en la superficie de la corteza visual primaria y cada una de ellas ocupa una región de alrededor de 1 mm^2. Esta organización repetitiva ilustra de forma llamativa la organización modular característica de la corteza cerebral. Cada módulo actúa como una ventana abierta al campo visual y cada ventana representa sólo una parte diminuta del campo, de forma que la totalidad de éste está cubierta por numerosísimas ventanas. Dentro de cada módulo se lleva a cabo el procesamiento de toda la información del mundo visual que le corresponde. Según lo que ahora se conoce, ello incluye la orientación, la interacción binocular, el color y el movimiento.

Cada módulo emite diversas eferencias originadas en diferentes capas de la corteza. La organización de las conexiones eferentes que parten de la corteza visual primaria es similar a la del resto de la corteza sensitiva cromática en cuanto que las eferencias salen de todas las capas salvo la 4C y que, en cada capa, las principales células emisoras de eferencias son las piramidales (véase Fig. 27-10C). Los axones de las células situadas por encima de la capa 4C se dirigen a las demás capas de la corteza, mientras que los de las células de las capas situadas por debajo de 4C se proyectan en las áreas subcorticales. Las células de las capas 2 y 3 envían sus impulsos eferentes a otras regiones superiores de la corteza visual como, por ejemplo, al área 18 de Brodmann (V2, V3 y V4). También establecen conexiones con áreas corticales simétricas del otro lado del encéfalo a través del cuerpo calloso. Las células de la capa 4B se proyectan en el área temporal media (V5 o TM) y las de la capa 5, en el tubérculo cuadrigémino superior, la protuberancia y el núcleo pulvinar. Las células de la capa 6 vuelven al núcleo geniculado la-



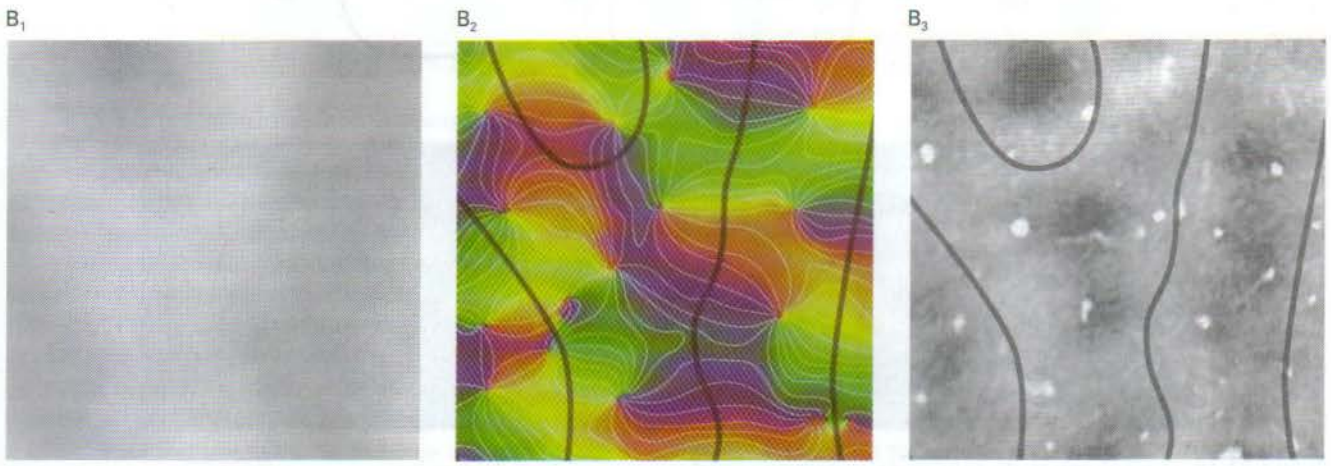


Figura 27-17. Organización de las columnas de orientación y de predominio ocular, así como de las manchas en la corteza visual primaria.

A. Una selección de columnas funcionales de células de la corteza visual posee la maquinaria nerviosa necesaria para analizar una región separada del campo visual y puede considerarse como un *módulo* funcional. Cada módulo contiene un conjunto completo de columnas de orientación, un conjunto de columnas de predominio ocular (ojos derecho e izquierdo) y varias manchas (regiones de la corteza visual donde se lleva a cabo el procesamiento del color). La totalidad del campo visual puede representarse en la corteza visual por el agrupamiento regular de estos módulos.

B. Imágenes que muestran las columnas de predominio ocular, las de orientación y las manchas de la misma región de la corteza visual primaria. (Cortesía de Gary Blasdel.) **1.** Las imágenes de las columnas de predominio ocular se obtuvieron usando imágenes ópticas y estimulando independientemente las columnas de predominio ocular izquierda y derecha de una región determinada. Como la actividad nerviosa reduce la reflectancia cortical, cuando se sustrae una imagen del ojo izquierdo de una imagen del ojo derecho se obtiene el patrón característico de bandas claras y oscuras que representan, respectivamente, a los ojos derecho e izquierdo. **2.** En esta imagen, los bordes de las columnas de predominio ocular mostradas en 1 aparecen como **líneas negras** superpuestas sobre el patrón de las columnas de orientación específica mostradas en la Figura 27-14. **3.** En el tejido que ha reaccionado con la citocromo oxidasa, los bordes de las columnas de predominio ocular mostrados en 1 se superponen a las manchas. Puede verse que estas últimas se localizan en los centros de las columnas de predominio ocular.

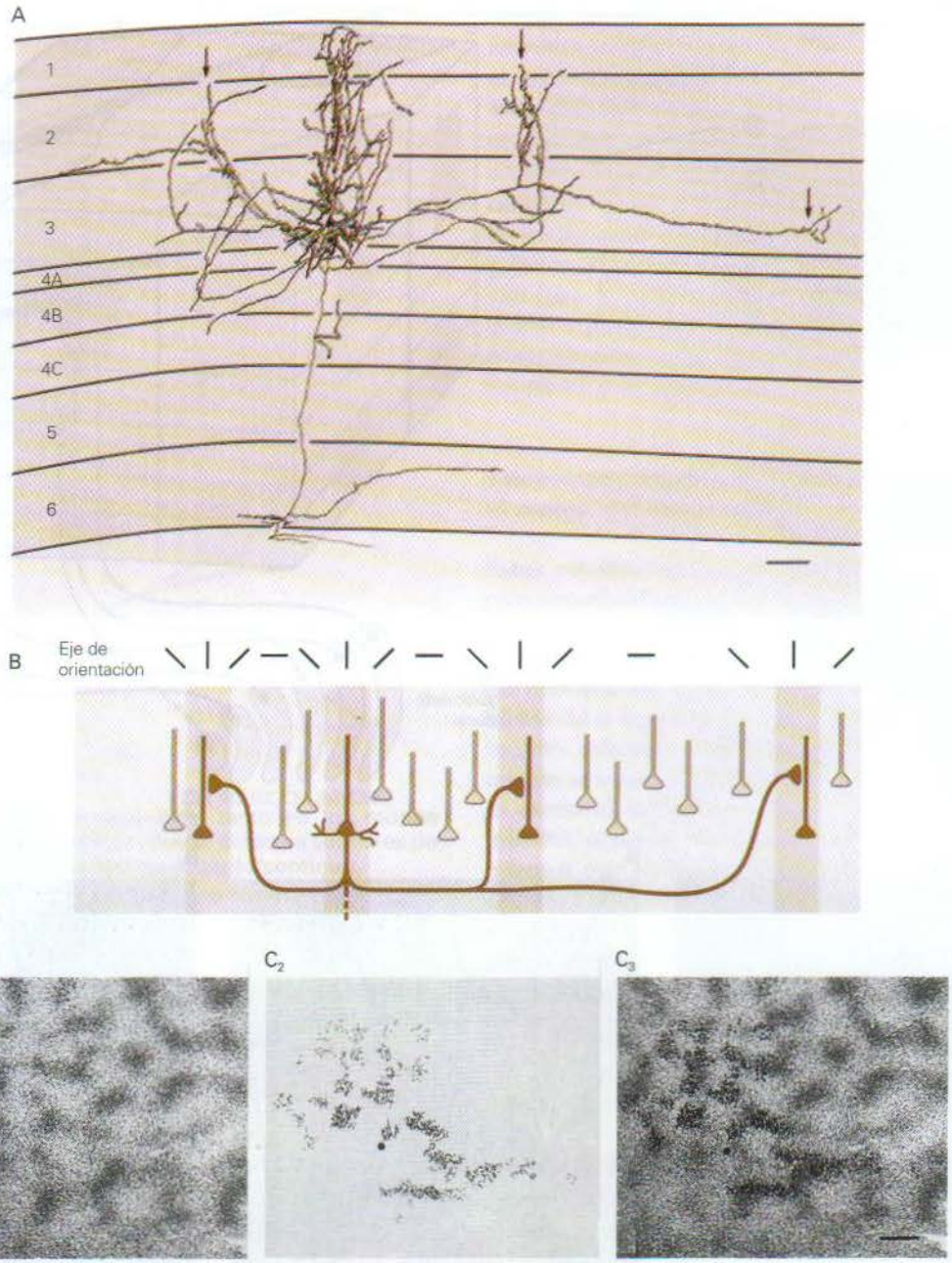


Figura 27-18. Las columnas de células de la corteza visual que poseen funciones similares están unidas por conexiones horizontales.

A. Reconstrucción en cámara lúcida de una célula piramidal inyectada con peroxidasa de rábano picante en las capas 2 y 3 de un mono. Cerca del árbol dendrítico y en otros tres grupos se observan varios axones colaterales que se originan en el axón descendente (**flechas**). Los axones colaterales agrupados se proyectan verticalmente hacia varias capas con intervalos regulares, de forma coordinada con la secuencia de columnas funcionales de las células. (Tomado de McGuire y cols. 1991.)

B. Las conexiones horizontales de una célula piramidal, como la mostrada en A, tienen una función específica. El axón de la célula piramidal establece sinapsis con otras células piramidales de la vecindad inmediata o situadas a cierta distancia. El registro de la actividad celular demuestra que el axón sólo establece conexiones con células de la misma especificidad funcional (en este caso, respuesta a una línea vertical). (Adaptado de Ts'o y cols. 1986.)

C. **1.** Corte de corteza marcado con 2-desoxiglucosa que muestra un patrón de bandas correspondientes a columnas de células que responden a un estímulo de una orientación determinada. **2.** Las microperlas inyectadas en el mismo lugar que en 1 son captadas por las terminaciones de las neuronas y transportadas a los cuerpos celulares. **3.** Superposición de las imágenes 1 y 2. Los grupos de células marcadas con las perlas se encuentran situadas directamente sobre las áreas marcadas con 2-desoxiglucosa, lo que demuestra que los grupos de células de distintas columnas con el mismo eje de orientación están conectados. (Tomado de Gilbert y Wiesel 1989.)

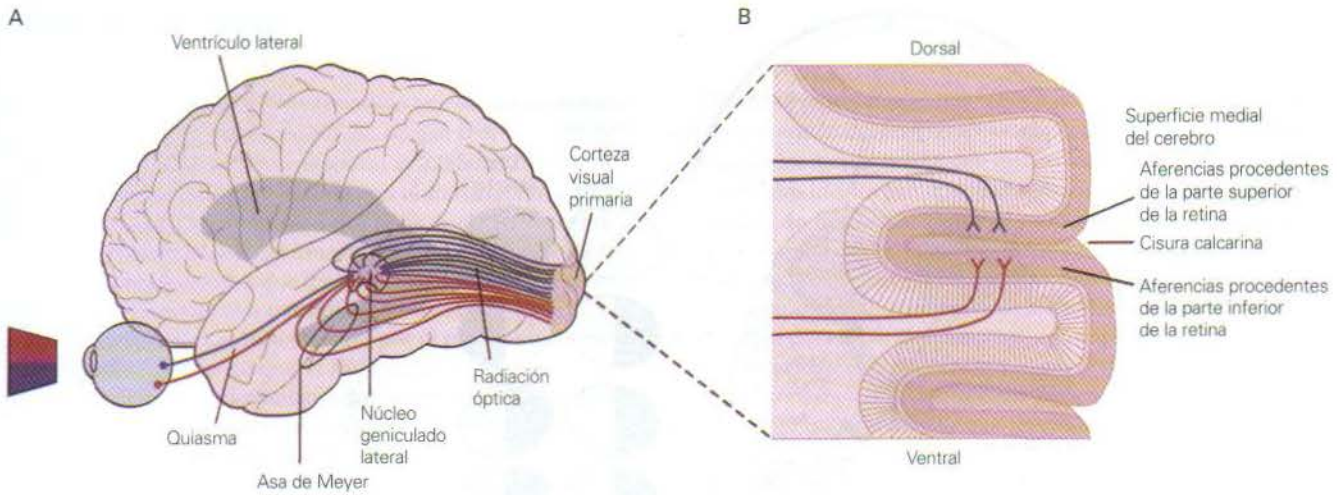


Figura 27-19. Proyección de los impulsos que proceden de la retina en la corteza visual.

A. Las fibras procedentes del núcleo geniculado lateral se extienden alrededor del ventrículo lateral en la *radiación óptica*, hasta alcanzar la corteza visual primaria. Las fibras que llevan las aferencias procedentes de la mitad inferior de la retina forman un asa rostral alrededor del asta temporal del ventrículo lateral, la llamada asa de Meyer. (Adaptado de Brodal, 1981.)

B. Corte transversal de la corteza visual primaria del lóbulo occipital. Las fibras que transportan las aferencias procedentes de la mitad inferior de la retina acaban en el escalón inferior de la corteza visual, por debajo de la cisura calcarina. Las que llevan las aferencias procedentes de la mitad superior de la retina terminan en el escalón superior.

teral y al antemuro. Como es probable que cada capa de la corteza visual lleve a cabo una tarea distinta, la posición laminar de una célula determina sus propiedades funcionales.

Las unidades columnares están unidas por conexiones horizontales

Como ya se señaló, se han descrito tres sistemas principales orientados verticalmente que cruzan las capas de la corteza visual: 1) columnas de orientación, formadas por las neuronas que responden de forma selectiva a barras de luz con ejes de orientación específicos, 2) manchas, parches en forma de tachuela en las capas superiores (pero no en la capa 4), compuestos por células que intervienen más en la percepción del color que en la orientación y 3) columnas de predominio ocular que reciben aferencias procedentes de uno u otro ojo. Estas unidades se organizan en hipercolumnas que controlan pequeñas zonas del campo visual.

Estos sistemas orientados verticalmente se comunican unos con otros por medio de conexiones horizontales que relacionan entre sí las células dentro de cada capa. Los axones colaterales de cada célula piramidal de las capas 3 y 5 siguen largos trayectos paralelos a las capas y dan origen a grupos de terminaciones axonales con intervalos regulares de anchura similar a la de una hipercolumna (Fig. 27-18A). La peroxidasa de rábano picante inyectada en regiones focales dentro de las capas corticales superficiales (2, 3) revela una compleja retícula de células y axones marcados que rodean parches no marcados de unas 500 μm de diámetro. De igual forma, los marcadores inyectados en los lugares correspondientes a las manchas marcan otras manchas, dando lugar a una imagen en panal de abejas, patrón que también se obtiene cuando se marca la corteza no correspondiente a las manchas.

Para examinar estas conexiones horizontales se hicieron registros de pares de células de las regiones de las manchas; las separaciones entre los distintos pares eran de alrededor de 1 mm, distancia típica de la separación de la disposición en retícula antes descrita (Fig. 27-18B). Se observó que muchos pares de células se activan al mismo tiempo en respuesta a estímulos que poseen una orientación y una dirección del movimiento específicas. De esta forma, las células de una mancha selectivas para el color están unidas a las células de las demás manchas que tienen respuestas similares.

Otra prueba de la existencia de conexiones horizontales que mantienen unidas a las células de propiedades semejantes contenidas en las distintas columnas se obtuvo inyectando 2-desoxiglucosa radiomarcada y microperlas marcadas con fluoresceína en una columna que contenía células que respondían a una orientación específica. Los axones terminales captaron las microperlas en el lugar donde se inyectaron y las transportaron de vuelta a los cuerpos celulares. En cortes tangenciales a la pia, el patrón global de las células marcadas con microperlas obtenido fue muy similar a la retícula antes descrita. De

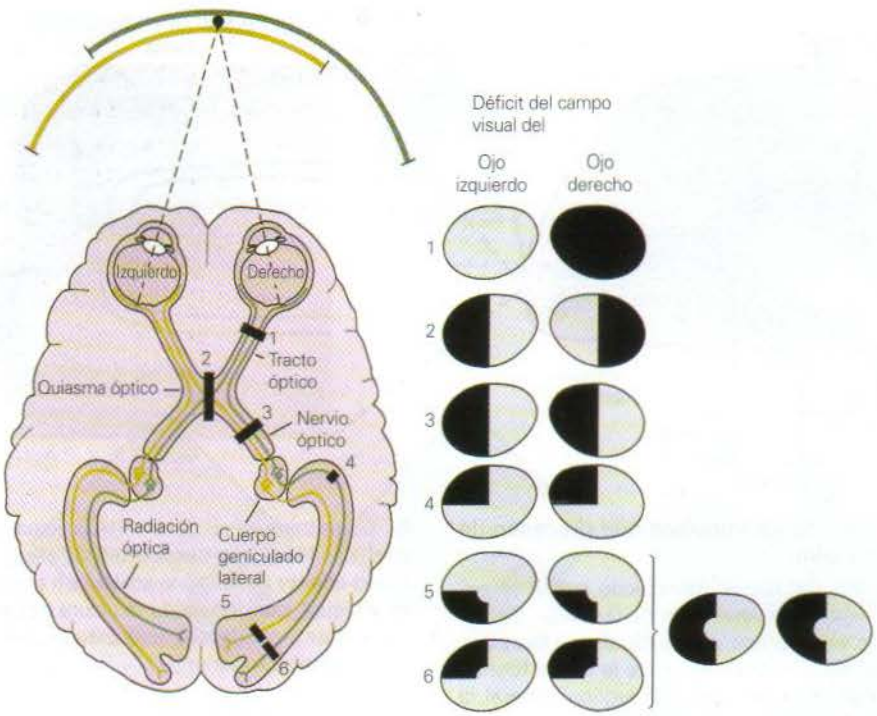


Figura 27-20. Déficit del campo visual producidos por lesiones que afectan a distintas zonas de la vía visual. El déficit específico del campo visual permite establecer la localización de la lesión. En el diagrama de la corteza, los números situados a lo largo de la vía visual indican las localizaciones de las lesiones. Los déficit resultantes de estas lesiones se muestran como **áreas negras** en los mapas del campo visual situados a la derecha. Los déficit del campo visual del ojo izquierdo representan lo que una persona *no* vería con el ojo derecho cerrado y no los déficit específicos del hemicampo visual izquierdo.

1. Una lesión del nervio óptico derecho produce una pérdida total de la visión de ese ojo.

2. Una lesión del quiasma óptico provoca una pérdida de visión en las mitades temporales de ambos campos visuales (hemianopsia bitemporal). Como el quiasma contiene las fibras cruzadas procedentes de ambos ojos, ésta es la única lesión del sistema visual que produce un déficit *no homónimo* de la visión, es decir, un déficit en dos partes distintas del campo visual como consecuencia de una sola lesión.

3. Una lesión de la cintilla óptica produce una pérdida completa de la visión de la mitad opuesta del campo visual (hemianopsia contralateral). En este caso, como la lesión se encuentra en el lado derecho, la pérdida de visión afecta al lado izquierdo.

4. Tras abandonar el núcleo geniculado lateral, las fibras procedentes de ambas retinas se mezclan en la radiación óptica (véase la Fig. 27-19). Una lesión de las fibras de la radiación óptica que rodean el lóbulo temporal (asa de Meyer) produce una pérdida de visión en el cuadrante superior de la mitad opuesta del campo visual de ambos ojos (cuadrantanopsia contralateral superior).

5, 6. Las lesiones parciales de la corteza visual producen déficit parciales del campo del lado opuesto. Una lesión del escalón superior de la cisura calcarina (**5**) produce un déficit parcial del cuadrante inferior del campo visual del lado opuesto. Una lesión del escalón inferior de la cisura calcarina (**6**) causará un déficit parcial del cuadrante superior del campo visual del lado opuesto. Una lesión más extensa de la corteza visual, que afectara a parte de ambos escalones de la corteza calcarina, causaría una pérdida más extensa de la visión en el hemicampo contralateral. El área central del campo visual no se afecta en las lesiones corticales (**5** y **6**), probablemente porque la representación de la región de la fóvea retiniana es tan amplia que es poco probable que una sola lesión la destruya en su totalidad. La representación de la periferia del campo visual es menor, por lo que es más fácil que una sola lesión pueda destruirla.

hecho, el patrón marcado con 2-desoxiglucosa coincidió con el patrón dibujado por las microperlas (Fig. 27-18C). Así pues, según los estudios tanto anatómicos como metabólicos, las células corticales con campos receptivos que poseen la misma orientación están conectadas mediante una red horizontal.

Por tanto, la organización funcional de la corteza visual consta de dos grupos de conexiones cruzadas, una vertical, formada por columnas funcionales que se extienden a través de las distintas capas de la corteza, y otra horizontal, que conecta las columnas funcionales cuyas respuestas tienen propiedades similares ¿Qué importancia funcional tienen las conexiones horizontales? Estudios recientes indican que estas conexiones integran la información a lo largo de muchos milímetros de corteza. La consecuencia es que un estímulo procedente de *fuera* del campo receptivo normal de una célula puede también estimularla. De hecho, el eje de orientación de la

célula no es totalmente invariable, sino que depende del contexto en el que se encuentre incluida la característica. El principio psicofísico del *efecto del contexto* por el que valoramos los objetos en el contexto en que los vemos, parece estar mediado por las conexiones horizontales existentes entre las columnas funcionales de la corteza visual.

Las lesiones de la vía retino-geniculada-cortical se asocian a vacíos específicos en el campo visual

Como se describió en el Capítulo 20, el hecho de que las conexiones entre las neuronas encefálicas sean precisas y se relacionen con el comportamiento de una forma ordenada permite inferir las localizaciones anatómicas de las lesiones mediante la exploración física de los pacientes. Las lesiones situadas a lo largo de la vía visual producen vacíos característicos del campo visual.

Los axones de la cintilla óptica establecen sinapsis con las células principales del núcleo geniculado lateral. A su vez, los axones de las células principales se extienden alrededor del ventrículo lateral, formando la radiación óptica, hasta alcanzar la corteza visual, irradiándose sobre la superficie lateral de las astas temporal y occipital del ventrículo lateral (Fig. 27-19A). Las fibras que representan las porciones inferiores de la retina se inclinan en dirección rostral, formando un amplio arco sobre el asta temporal del ventrículo y haciendo un asa en el lóbulo temporal antes de dirigirse en sentido caudal para alcanzar el polo occipital. Este grupo de fibras, llamadas *asa de Meyer*, por las que viajan las aferencias procedentes de la mitad inferior de la retina, terminan en el escalón inferior de la corteza que rodea la cisura calcarina. Las fibras que transportan las aferencias procedentes de la mitad superior de la retina terminan en el escalón superior (Fig. 27-19B). Por tanto, las lesiones unilaterales del lóbulo temporal afectan a la visión del cuadrante superior del hemicampo visual contralateral, ya que interrumpen el asa de Meyer. La lesión del escalón inferior de la corteza calcarina producirá un vacío en la mitad superior del campo visual contralateral.

Esta organización ilustra un principio fundamental: en los estadios iniciales del procesamiento visual, cada mitad del encéfalo está dedicada al hemicampo visual contralateral. Este patrón de organización comienza con la segregación de los axones en el quiasma óptico, en el que se reúnen las fibras de los dos ojos procedentes de la misma parte del campo visual (véase Fig. 27-1). En esencia, el fenómeno es algo similar a lo que sucede con el sistema sensitivo somático, en el que cada hemisferio interviene en las sensaciones procedentes del lado contralateral del cuerpo.

Podremos comprender mejor la proyección del mundo visual sobre la corteza visual primaria si consideramos los vacíos del campo visual producidos por las lesiones sufridas en los distintos niveles que conducen hasta la corteza. En la Figura 27-20 se resumen estos déficit.

Tras la sección de un nervio óptico, el campo visual se percibe de forma monocular gracias al ojo intacto (Fig. 27-20,1). En condiciones normales, la semiluna temporal sólo se ve mediante la hemirretina nasal del mismo lado. Por tanto, una persona con sección del nervio óptico debe ser ciega para la semiluna temporal del lado afectado. Esta forma de eliminación de los impulsos aferentes binoculares afecta también a la percepción de la profundidad espacial (estereopsia).

La destrucción de las fibras que se cruzan en el quiasma óptico elimina las aferencias procedentes de las porciones temporales de las dos mitades del campo visual. El déficit producido por esta lesión recibe el nombre de *hemianopsia bitemporal* y se debe a la destrucción de las fibras que nacen en la mitad nasal de cada retina (Fig. 27-20,2). La causa más frecuente de este tipo de lesión es un tumor de la hipófisis que comprime el quiasma.

La destrucción de una de las cintillas ópticas produce una *hemianopsia homónima*, es decir, la pérdida de visión de la totalidad del hemicampo visual contralateral (Fig. 27-20,3). Por ejemplo, la destrucción de la cintilla derecha provocará hemianopsia homónina izquierda, es decir, la pérdida de visión de las hemirretinas temporal derecha y nasal izquierda (Fig. 27-20,4). Por último, una lesión de la radiación óptica o de la corteza visual, donde las fibras se encuentran más dispersas, causará un *déficit de campo cuadrático* o *incompleto*, con pérdida de la visión de una parte del hemicampo visual contralateral (Fig. 27-20, 5, 6).

Resumen

La información visual importante para la percepción fluye desde la retina hacia el núcleo geniculado lateral. En estas dos estructuras, los campos receptivos de las células son circulares y pequeños. La corteza visual primaria elabora la información elemental procedente de estas células al menos de tres formas distintas. 1) Las columnas de orientación descomponen cada parte del campo visual en cortos segmentos lineales de orientación diferente. Éste es el primer paso de un proceso aparentemente necesario para la discriminación de la forma. 2) El procesamiento del color tiene lugar en las células que no poseen selectividad de orientación y que se encuentran en regiones llamadas manchas. 3) Las aferencias procedentes de los dos ojos se combinan gracias a las columnas de predominio ocular, paso necesario para la percepción de la profundidad.

Este procesamiento paralelo del sistema visual se logra gracias a conexiones centrales muy específicas. Las células ganglionares de la retina se proyectan hasta el núcleo geniculado lateral del tálamo de una forma ordenada

que crea en el núcleo un completo mapa retinotópico del campo visual de cada ojo. Además, las células ganglionares M y P de la retina se proyectan en capas distintas del núcleo geniculado lateral: las células M en las capas magnocelulares y las células P, en las parvocelulares. Las células de estas capas se proyectan, a su vez, en distintas subcapas de la corteza estriada 4C (4Cα y 4Cβ). Por tanto, existen dos vías separadas (M y P) que se extienden desde la retina hasta la corteza visual primaria. Las contribuciones funcionales de las vías M y P son distintas. La vía P es esencial para la visión del color y posee una sensibilidad especial para los estímulos de frecuencias espaciales altas y temporales bajas. La vía M es más sensible a los estímulos de frecuencias espaciales más bajas y temporales más altas.

En la corteza estriada, los axones procedentes del núcleo geniculado terminan fundamentalmente en la capa 4, desde la que la información se distribuye a las demás capas, cada una de las cuales dispone de su propio patrón de conexiones con las demás regiones corticales y subcorticales. Además del circuito de capas, las células de la corteza visual se organizan en sistemas funcionales orientados verticalmente: columnas específicas para la orientación, columnas de predominio ocular y manchas. Las neuronas con propiedades similares de respuesta contenidas en los distintos sistemas orientados verticalmente se encuentran unidas por conexiones horizontales. De esta forma, la información fluye en dos direcciones: entre las capas y en sentido horizontal a través de cada capa. Este patrón de interconexiones mantiene la relación de varios sistemas de columnas; por ejemplo, un grupo de columnas específicas de la orientación y relacionadas entre sí representaría todas las direcciones del movimiento en una región específica del campo visual. Parece que estas «hipercolumnas» funcionan como módulos elementales de computación: reciben diversos impulsos aferentes, los transforman, y envían sus impulsos eferentes a varias regiones del encéfalo.

Robert H. Wurtz
Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Casagrande VA. 1994. A third parallel visual pathway to primate area V1. Trends Neurosci 17:305-310.

Gilbert CD. 1992. Horizontal integration and cortical dynamics. Neuron 9:1-13.

Hubel DH. 1988. *Eye, Brain, and Vision*. New York: Scientific American Library.

Hubel DH, Wiesel TN. 1959. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. J Physiol (Lond) 148:574-591.

Hubel DH, Wiesel TN. 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. J Physiol (Lond) 160:106-154.

Hubel DH, Wiesel TN. 1979. Brain mechanisms of vision. Sci Am 241(3):150-162.

Lund JS. 1988. Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. Annu Rev Neurosci 11:253-288.

Merigan WH, Maunsell JH. 1993. How parallel are the primate visual pathways? Annu Rev Neurosci 16:369-402.

Schiller PH, Logothetis NK, Charles ER. 1990. Role of the color-opponent and broad-band channels in vision. Vis Neurosci 5:321-346.

Shapley R. 1990. Visual sensitivity and parallel retinocortical channels. Annu Rev Psychol 41:635-658.

Shapley R, Perry VH. 1986. Cat and monkey retinal ganglion cells and their visual functional roles. Trends Neurosci 9:229-235.

Referencias

Blasdel GG. 1992a. Differential imaging of ocular dominance and orientation selectivity in monkey striate cortex. J Neurosci 12:3115-3138.

Blasdel GG. 1992b. Orientation selectivity, preference and continuity in monkey striate cortex. J Neurosci 12: 3139-3161.

Brodal A. 1981. The optic system. In: *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Bunt AH, Hendrickson AE, Lund JS, Lund RD, Fuchs AF. 1975. Monkey retinal ganglion cells: morphometric analysis and tracing of axonal projections, with a consideration of the peroxidase technique. J Comp Neurol 164:265-285.

Ferster D. 1992. The synaptic inputs to simple cells of the cat visual cortex. Prog Brain Res 90:423-441.

Gilbert CD, Wiesel TN. 1979. Morphology and intracortical projections of functionally characterised neurones in the cat visual cortex. Nature 280:120-125.

Gilbert CD, Wiesel TN. 1989. Columnar specificity of intrinsic horizontal and corticocortical connections in cat visual cortex. J Neurosci 9:2432-2442.

Groves P, Schlesinger K. 1979. *Introduction to Biological Psychology*. Dubuque, IA: W.C. Brown.

Guillery RW. 1982. The optic chiasm of the vertebrate brain. Contrib Sens Physiol 7:39-73.

Horton JC, Hubel DH. 1981. Regular patchy distribution of cytochrome oxidase staining in primary visual cortex of macaque monkey. Nature 292:762-764.

Hubel DH, Wiesel TN. 1965. Binocular interaction in striate cortex of kittens reared with artificial squint. J Neurophysiol 28:1041-1059.

Hubel DH, Wiesel TN. 1972. Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. J Comp Neurol 146:421-450.

Hubel DH, Wiesel TN, Stryker MP. 1978. Anatomical demonstration of orientation columns in macaque monkey. J Comp Neurol 177:361-379.

Hurvich LM. 1981. *Color Vision*. Sunderland, MA: Sinauer.

Kaas JH, Guillery RW, Allman JM. 1972. Some principles of organization of the lateral geniculate nucleus. Brain Behav Evol 6:253-299.

Kisvarday ZF, Cowey A, Smith AD, Somogyi P. 1989. Interlaminar and lateral excitatory amino acid connections in the striate cortex of monkey. J Neurosci 9:667-682.

Livingstone MS, Hubel DH. 1984. Anatomy and physiology of a color system in the primate visual cortex. J Neurosci 4:309-356.

Livingstone MS, Hubel DH. 1984. Specificity of intrinsic connections in primate primary visual cortex. J Neurosci 4:2830-2835.

Marr D. 1982. *Vision: A Computational Investigation Into the Human Representation and Processing of Visual Information.* San Francisco: Freeman.

Marshall WH, Woolsey CN, Bard P. 1941. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. J Neurophysiol 4:1-24.

Martin KAC. 1988. The lateral geniculate nucleus strikes back. Trends Neurosci 11:192-194.

McGuire BA, Gilbert CD, Rivlin PK, Wiesel TN. 1991. Targets of horizontal connections in macaque primary visual cortex. J Comp Neurol 305:370-392.

McGuire BA, Hornung J-P, Gilbert CD, Wiesel TN. 1984. Patterns of synaptic input to layer 4 of cat striate cortex. J Neurosci 4:3021-3033.

Merigan WH. 1989. Chromatic and achromatic vision of macaques: role of the P pathway. J Neurosci 9:776-783.

Merigan WH, Byrne CE, Maunsell JH. 1991. Does primate motion perception depend on the magnocellular pathway? J Neurosci 11:3422-3429.

Merigan WH, Katz LM, Maunsell JH. 1991. The effects of parvocellular geniculate lesions on the acuity and contrast sensitivity of macaque monkeys. J Neurosci 11:994-1001.

Merigan WH, Maunsell JHR. 1993. Macaque vision after magnocellular lateral geniculate lesions. Vis Neurosci 5:347-352.

Rockland KS, Lund JS. 1983. Intrinsic laminar lattice connections in primate visual cortex. J Comp Neurol 216: 303-318.

Schiller PH. 1984. The connections of the retinal on and off pathways to the lateral geniculate nucleus of the monkey. Vision Res 24:923-932.

Sclar G, Maunsell JH, Lennie P. 1990. Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. Vision Res 30:1-10.

Shapley R, Kaplan E, Soodak R. 1981. Spatial summation and contrast sensitivity of X and Y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque. Nature 292:543-545.

Shapley R, Lennie P. 1985. Spatial frequency analysis in the visual system. Annu Rev Neurosci 8:547-583.

Sherman SM. 1988. Functional organization of the cat's lateral geniculate nucleus. In: M Bentivoglio, R Spreafico (eds). *Cellular Thalamic Mechanisms,* pp. 163-183. New York: Excerpta Medica.

Stone J, Dreher B, Leventhal A. 1979. Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex. Brain Res Rev 1:345-394.

Stryker MP, Chapman B, Miller KD, Zahs KR. 1990. Experimental and theoretical studies of the organization of afferents to single-orientation columns in visual cortex. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 55:515-527.

Ts'o DY, Frostig RD, Lieke EE, Grinvald A. 1990. Functional organization of primate visual cortex revealed by high resolution optical imaging. Science 249:417-420.

Ts'o DY, Gilbert CD, Wiesel TN. 1986. Relationships between horizontal interactions and functional architecture in cat striate cortex as revealed by cross-correlation analysis. J Neurosci 6:1160-1170.

Walls GL. 1953. *The Lateral Geniculate Nucleus and Visual Histophysiology.* Berkeley: Univ. California Press.

Wiesel TN, Hubel DH, Lam DMK. 1974. Autoradiographic demonstration of ocular-dominance columns in the monkey striate cortex by means of transneuronal transport. Brain Res 79:273-279.

Weiskrantz L, Harlow A, Barbur JL. 1991. Factors affecting visual sensitivity in a hemianopic subject. Brain 114:2269-2282.

Wong-Riley M. 1979. Changes in the visual system of monocularly sutured or enucleated cats demonstrable with cytochrome oxidase histochemistry. Brain Res 171:11-28.

Yoshioka T, Levitt JB, Lund JS. 1994. Independence and merger of thalamocortical channels within macaque monkey primary visual cortex: anatomy of interlaminar projections. Vis Neurosci 11:467-489.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain.* Oxford: Blackwell Scientific.

28

La percepción del movimiento, la profundidad y la forma

Las vías parvocelular y magnocelular alimentan dos vías de procesamiento de la corteza extraestriada

El análisis del movimiento se efectúa principalmente en la vía dorsal a la corteza parietal

- El movimiento se representa en el área temporal media
- Las células del área TM solucionan el problema de la apertura
- Las lesiones del área TM alteran selectivamente el control del movimiento
- Las lesiones y la microestimulación del área TM alteran la percepción del movimiento

La profundidad de la visión depende de claves monoculares y de la disparidad binocular

- Las claves monoculares crean una percepción de profundidad del campo lejano
- Las claves estereoscópicas crean una percepción de profundidad del campo cercano
- La información procedente de los dos ojos se combina primero en la corteza visual primaria
- Estereogramas de manchas aleatorias separan la estereopsia de la visión del objeto

La visión del objeto depende de la vía ventral al lóbulo temporal inferior

- Las células de V2 responden tanto a los contornos ilusorios como a los reales
- Las células de V4 responden a la forma
- El reconocimiento de los rostros y de otras formas complejas depende de la corteza temporal inferior

La atención visual facilita la coordinación entre las distintas vías visuales

El problema de la integración en el sistema visual

Resumen

EN LA VISIÓN, COMO EN OTRAS operaciones mentales, el mundo se experimenta como un todo. Los atributos independientes, movimiento, profundidad, forma y color, se coordinan en una sola imagen visual. En los dos capítulos precedentes comenzamos a considerar las dos vías paralelas, magnocelular y parvocelular, que se extienden desde la retina a través del núcleo geniculado lateral del tálamo y alcanzan la corteza visual primaria (estriada) para producir una imagen visual coherente. En este capítulo se examinará la forma en que la información conducida por estas dos vías alcanza los múltiples centros superiores del procesamiento visual situados en la corteza extraestriada. ¿Cómo contribuyen estas vías a la percepción del movimiento, la profundidad, la forma y el color?

Las vías magnocelular (M) y parvocelular (P) se continúan con dos vías corticales extraestriadas: una dorsal y otra ventral. En este capítulo se examinará, en términos de biología celular, el procesamiento de la información en cada una de estas vías.

En primer lugar, se considerará la percepción del movimiento y la profundidad, en la que interviene en gran medida la vía dorsal a la corteza parietal posterior. A continuación, se tratará la percepción del contraste y los contornos, efectuada en gran parte a través de la vía ventral que se extiende hasta la corteza temporal inferior. Como se verá en el Capítulo 29, esta vía también interviene en la valoración del color. Por último, se tratará el problema de la integración en el sistema visual: cómo la información conducida en paralelo pero por vías separadas se reúne en una percepción coherente.

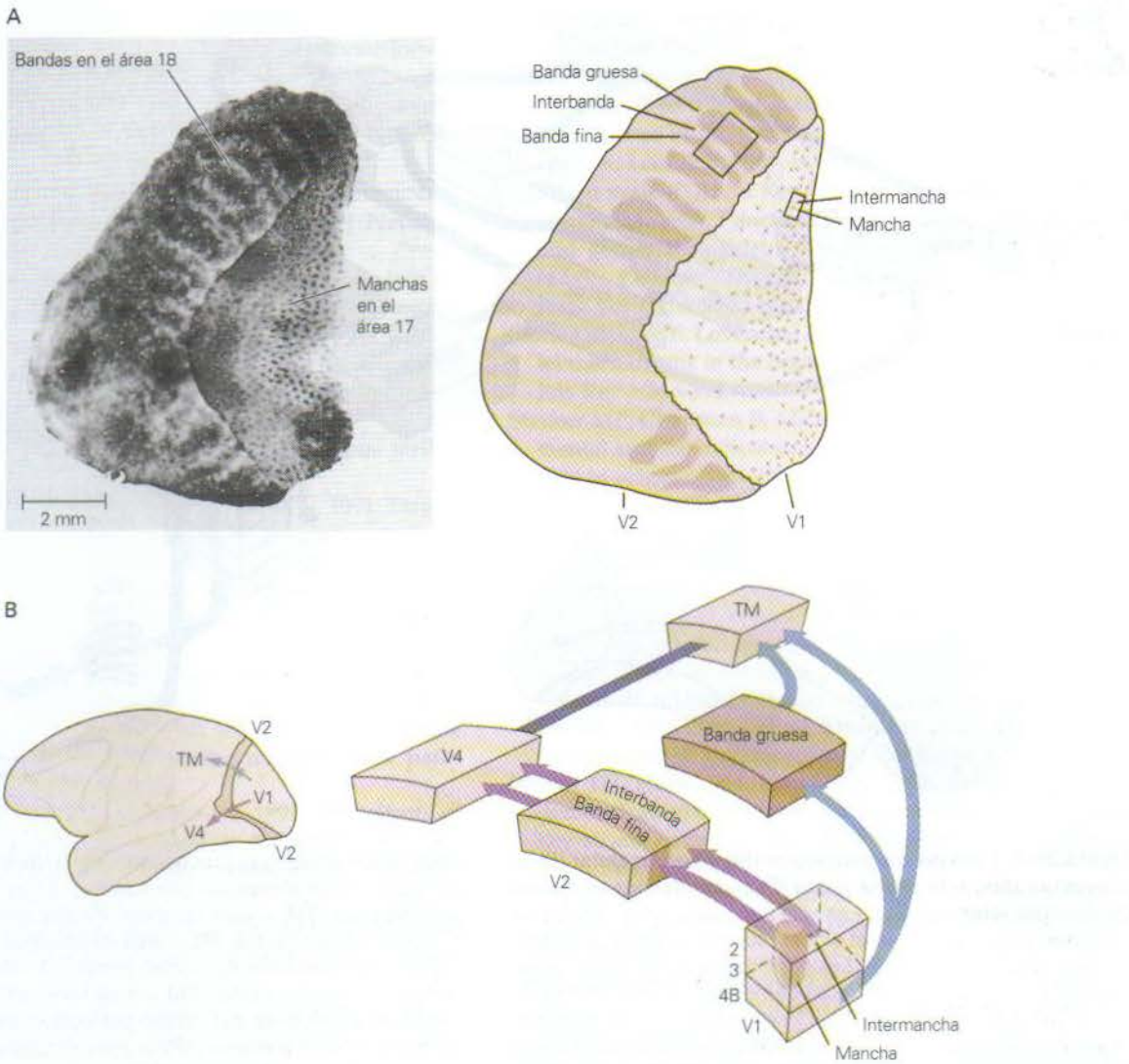


Figura 28-1. Organización de V1 y V2.

A. Subregiones de V1 (área 17) y V2 (área 18). En este corte del lóbulo occipital de un mono ardilla efectuado en el límite entre las áreas 17 y 18, se utilizó una técnica de citocromo oxidasa, que tiñe las manchas en V1 y las bandas delgadas y gruesas en V2. (Cortesía de M. Livingstone.)

B. Conexiones entre V1 y V2. Las manchas de V1 conectan sobre todo con las bandas finas de V2, mientras que las intermanchas de V1 lo hacen con las interbandas de V2. La capa 4B se proyecta en las bandas gruesas de V2 y en el área temporal media (TM). Tanto las interbandas delgadas como las gruesas se proyectan en V4. Las bandas gruesas de V2 también se proyectan en el área TM.

Las vías parvocelular y magnocelular alimentan dos vías de procesamiento de la corteza extraestriada

En el Capítulo 27 se expuso que las vías paralelas parvocelular y magnocelular permanecen separadas incluso en la corteza estriada. ¿Qué sucede con estas vías P y M más allá de la corteza estriada? Los primeros estudios de estas vías indicaron que la vía P se prolonga en la vía cortical ventral que se extiende hasta la corteza temporal inferior y la vía M se convierte en la vía dorsal, que se dirige hacia la corteza parietal posterior. Sin embargo, es probable que las relaciones reales no sean tan exclusivas.

Las pruebas sobre la separación funcional de las vías dorsal y ventral comienzan a ser evidentes en la corteza visual primaria o estriada (V1). La tinción de la enzima mitocondrial citocromo oxidasa revela un patrón preciso y repetitivo de regiones oscuras en forma de tachuela, de unos 0.2 mm de diámetro, llamadas manchas. Estas manchas son especialmente visibles en las capas superficiales 2 y 3, donde están separadas por regiones interpuestas

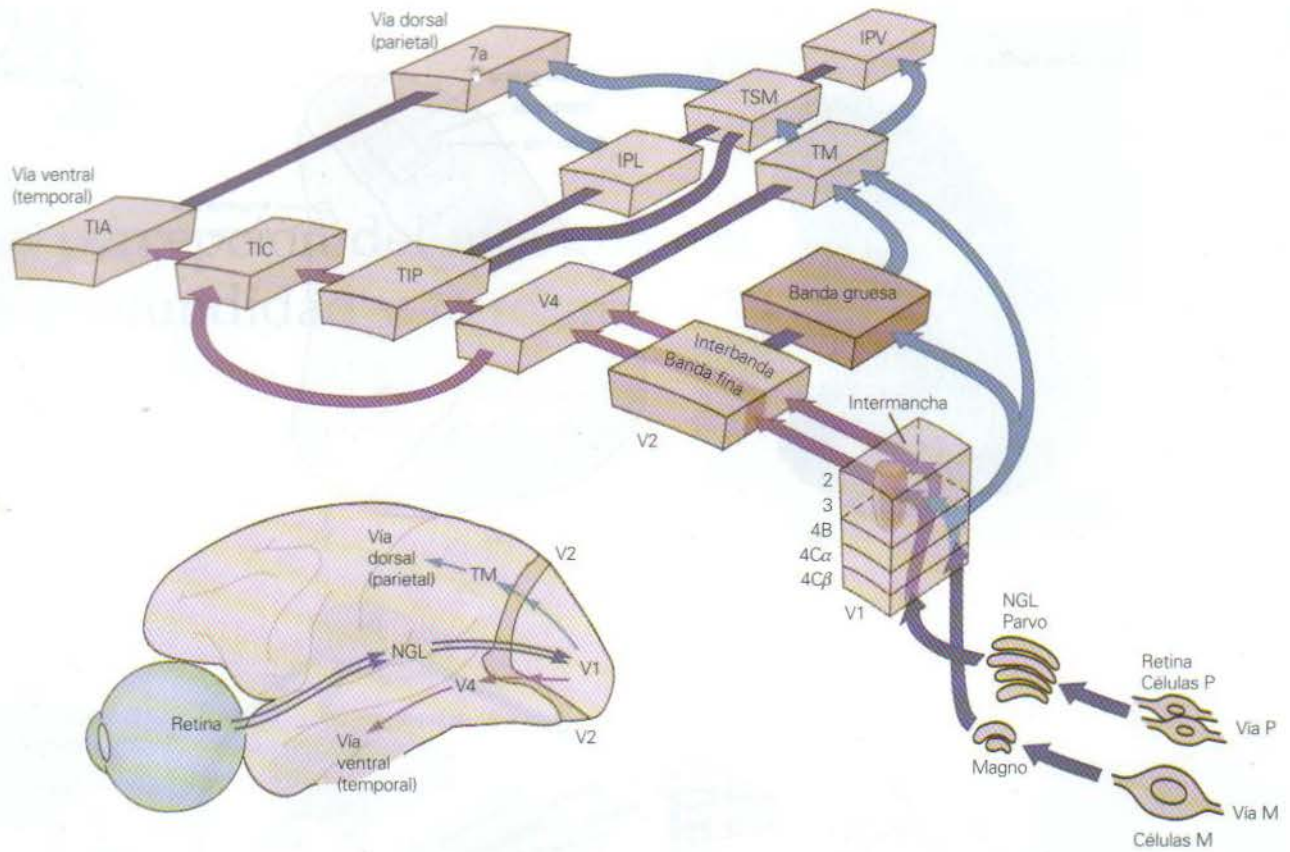


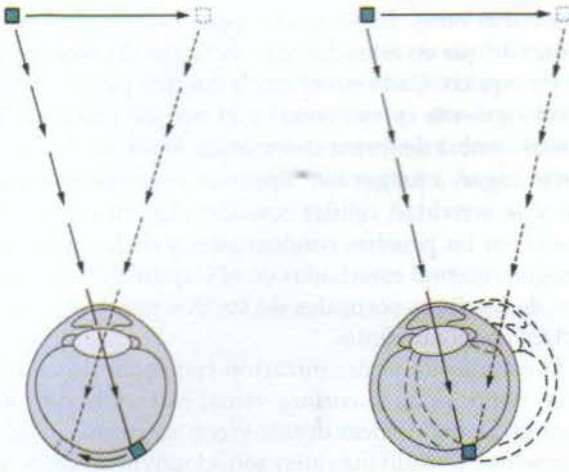
Figura 28-2. Las vías magnocelular (M) y parvocelular (P) se proyectan desde la retina hasta V1 pasando por el núcleo geniculado lateral (NGL). Las vías separadas destinadas a las cortezas temporal y parietal siguen su trayecto por la corteza extraestriada a partir de V2. Las conexiones de la figura corresponden a conexiones anatómicas demostradas, pero sólo se representan algunas seleccionadas y se omiten muchas áreas corticales (compárese con la Fig. 25-9). Obsérvense las conexiones cruzadas entre las dos vías en varias áreas corticales. La vía parietal recibe aferencias procedentes de la vía M pero sólo la vía temporal recibe aferencias procedentes de las dos vías, M y P. (Abreviaturas: **TIA** = área temporal inferior anterior; **TIC** = área temporal inferior central; **IPL** = área intraparietal lateral; **Magno** = capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral; **TSM** = área temporal superior medial; **TM** = área temporal media; **Parvo** = capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral; **TIP** = área temporal inferior posterior; **IPV** = área intraparietal ventral). (Basado en Merigan y Maunsell 1993.)

de tinción débil, las regiones intermanchas. Esta misma tinción revela bandas gruesas y finas alternantes separadas por zonas intermedias de escasa actividad (Fig. 28-1 en la corteza visual secundaria o V2).

Margaret Livingstone y David Hubel identificaron las conexiones anatómicas existentes entre las regiones marcadas de V1 y V2 (Fig. 28-1B). Observaron que las vías P y M permanecen parcialmente separadas a través de V2. La vía M se proyecta desde las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral a la corteza estriada, primero a la capa 4Cα y después, a la 4B. Las células de la capa 4B se proyectan directamente en el área temporal media (TM) y también en las bandas gruesas de V2, cuyas células también se proyectan hacia el área TM. Por tanto, existe una clara vía anatómica desde las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral al área TM y desde ésta a la corteza parietal posterior (Fig. 28-2).

Las células de las capas parvocelulares del núcleo geniculado lateral se proyectan en la capa 4Cβ de la corteza estriada, cuyas células establecen conexiones con las manchas y las regiones intermanchas de V1. Las manchas envían una fuerte proyección a las bandas finas de V2, mientras que las intermanchas lo hacen a las interbandas de la misma zona cortical. A su vez, las áreas de bandas e interbandas finas de V2 pueden proyectarse a subregiones separadas de V4, manteniendo así la separación de la vía P en V4 y, posiblemente, en la corteza temporal inferior. Así, puede identificarse una vía que va desde las células P del núcleo geniculado lateral a la corteza temporal inferior (Fig. 28-2).

Pero, ¿son estas vías excluyentes entre sí? Varias observaciones anatómicas sugieren que no lo son. En V1, tanto la vía magnocelular como la parvocelular reciben aferencias de las manchas y las neuronas locales establecen am-



A Movimiento de la imagen B Movimiento del ojo

Figura 28-3. El movimiento en el campo visual puede percibirse de dos formas.

A. Cuando los ojos se mantienen inmóviles, la imagen de un objeto móvil atraviesa la retina. La información sobre el movimiento depende de la activación secuencial de los receptores de la retina.

B. Cuando los ojos siguen un objeto, la imagen del objeto en movimiento siempre ocupa el mismo lugar en la retina y la información procede del movimiento de los ojos o de la cabeza.

plias conexiones entre los compartimientos de manchas e intermanchas. En V2 existen conexiones cruzadas ente los compartimientos de las bandas. Por tanto, la separación no es absoluta, pero se ignora si se producen entrecruzamientos en las contribuciones M y P o si existen conexiones cruzadas que permiten a una vía cortical regular la actividad de la otra.

Los resultados de los experimentos de inactivación selectiva de las vías P o M cuando pasan por el núcleo geniculado lateral (descritos en el Capítulo 27) también apoyan la ausencia de una segregación absoluta entre las vías en V1. En V1, el bloqueo de cualquiera de las dos vías afecta a las respuestas de menos de la mitad de las neuronas, lo que indica que gran parte de las neuronas de esta área reciben impulsos aferentes fisiológicamente efectivos de las dos vías. Otros investigadores han demostrado que las respuestas de las neuronas tanto de dentro como de fuera de las manchas de las capas superficiales de V1 se alteran cuando se bloquea sólo la vía M. Ambos tipos de observaciones indican que la segregación de las vías M y P en V1 es incompleta.

El bloqueo selectivo de las vías M y P muestra también las contribuciones relativas de ambas a las vías que se dirigen a la corteza parietal y temporal inferior. El bloqueo de las capas magnocelulares en el núcleo geniculado lateral elimina las respuestas de muchas de las células de TM y siempre reduce las respuestas de las demás células; el bloqueo de las capas parvocelulares produce un efecto mucho más débil en las células TM. Por el contrario, el bloqueo de la actividad de las capas tanto parvocelulares como magnocelulares en el núcleo geniculado lateral reduce la actividad de las neuronas de V4. Así pues, parece que la vía dorsal hacia TM recibe fundamentalmente los impulsos aferentes transportados por la vía M, mientras que en la vía ventral hacia la corteza temporal inferior viajan aferencias procedentes de ambas vías, P y M. De todo ello podemos deducir que existe una separación sustancial entre las vías P y M hasta V1, una probable separación en V2, un posible predominio de los impulsos aferentes M en la vía dorsal hacia TM y la corteza parietal, y una mezcla de impulsos aferentes P y M en la vía que conduce al lóbulo temporal inferior (indicada por las líneas que cruzan entre las vías en la Fig. 28-2).

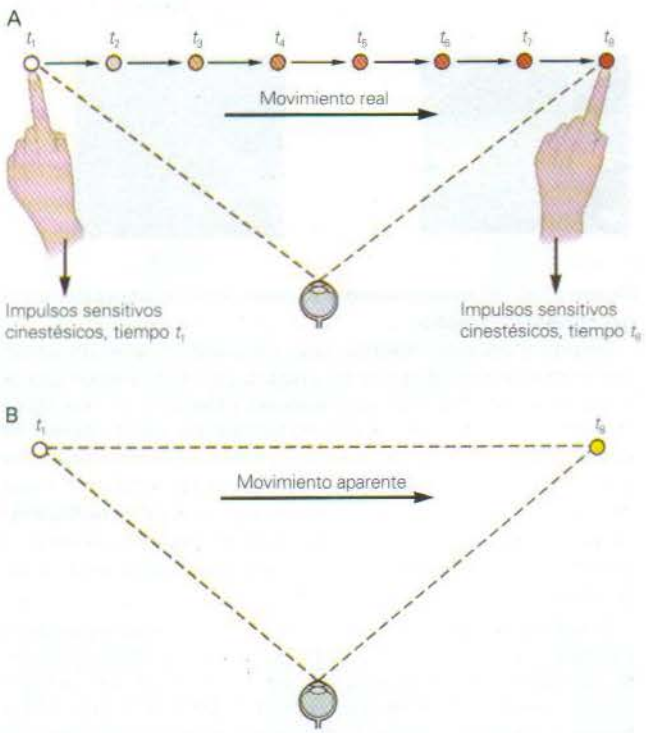


Figura 28-4. La ilusión del movimiento aparente demuestra que el sistema visual analiza el movimiento a través de vías separadas.

A. El movimiento real se experimenta como una sucesión de sensaciones visuales, cada una de las cuales es el resultado de una imagen que incide en un lugar diferente de la retina.

B. El movimiento aparente puede ser más convincente que el real y es la base de la percepción de las películas. Así, cuando dos luces en las posiciones **1** y **2** se encienden y se apagan con intervalos adecuados, percibimos una sola luz que se mueve entre dos puntos. Esta ilusión perceptiva no puede explicarse mediante el procesamiento de la información procedente de distintas posiciones en la retina, lo que demuestra la existencia de un sistema visual especial para la detección del movimiento. (Tomado de Hochberg 1978.)

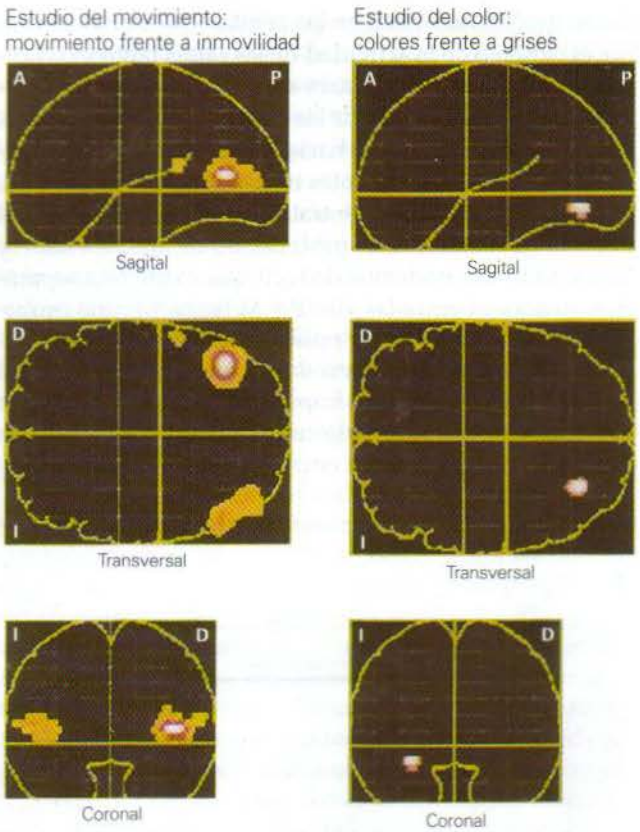


Figura 28-5. El movimiento y el color activan áreas distintas del cerebro humano.

Estudios del movimiento. Seis personas miraron un patrón de mancha aleatorias en blanco y negro que se movían en una de ocho direcciones o que permanecían estacionarias. La figura muestra el efecto del movimiento porque las exploraciones de PET efectuadas mientras el patrón permanecía estacionario se sustrajeron de las tomadas cuando el patrón estaba en movimiento. Las **áreas blancas** y **rojas** muestran el extremo superior de actividad (aumento del flujo sanguíneo cerebral). Las áreas se localizan en la convexidad de la corteza preestriada, en la unión de las áreas 19 y 37 de Brodmann.

Estudios del color. Estas personas miraron un conjunto de 15 cuadrados y rectángulos de distintos colores o, alternativamente, los mismos patrones pero sólo con sombras de gris. La figura refleja la diferencia del flujo sanguíneo observada al mirar los patrones coloreados y grises. El área que muestra un aumento del flujo sanguíneo, en la que se efectúa la percepción del color, ocupa una posición inferior y medial en la corteza occipital. (Tomado de Zeki y cols. 1991.)

¿Cuál será la conclusión sobre la organización del procesamiento visual a través de las múltiples áreas de la corteza visual? En primer lugar, sabemos que existen vías seriadas específicas a través de las múltiples áreas visuales y no sólo una distribución aleatoria de áreas de conexiones iguales. Existen abundantes datos que confirman la existencia de dos vías principales de procesamiento, una dorsal a la corteza parietal posterior y una ventral a la corteza temporal inferior, pero también podría haber otras. En segundo lugar, hay pruebas concluyentes de que en estas dos vías corticales el procesamiento es jerárquico. Cada nivel envía fuertes proyecciones al nivel siguiente (y viceversa) y el tipo de procesamiento visual cambia de forma sistemática de un nivel a otro. En tercer lugar, a juzgar tanto por sus conexiones anatómicas y la actividad celular consideradas en este capítulo como por las pruebas conductuales y de los estudios de imagen cerebral estudiadas en el Capítulo 25, las funciones de las áreas corticales de las dos vías corticales son notablemente distintas.

El estudio de la organización funcional de estas amplias regiones de la corteza visual extraestriada comenzará en la vía cortical dorsal y con el atributo visual al que se ha prestado más atención, el movimiento. A continuación, se examinará el procesamiento de la información en la profundidad, en la vía dorsal. Por último, se tratará la vía cortical ventral, considerando el procesamiento de la información relacionada con la forma. La visión del color será objeto del capítulo siguiente.

El análisis del movimiento se efectúa principalmente en la vía dorsal a la corteza parietal

En general, pensamos en el movimiento como en un objeto que se desplaza por el campo visual, un coche o una pelota de tenis, y lo distinguimos fácilmente del fondo inmóvil. Sin embargo, a menudo vemos objetos en movimiento no porque se muevan en la retina, sino porque los seguimos con movimientos oculares; la imagen permanece estacionaria sobre la retina pero percibimos el movimiento porque nuestros ojos se mueven (Fig. 28-3).

El movimiento en el campo visual se detecta comparando la posición de las imágenes registradas en diferentes momentos. Como la mayoría de las células del sistema visual son extraordinariamente sensibles a la posición de la retina y pueden distinguir fenómenos separados en el tiempo por sólo 10 a 20 milisegundos, la mayor parte de las células del sistema visual son capaces, en principio, de extraer información sobre el movimiento a partir de la posición de la imagen en la retina, comparando las posiciones anterior y actual de un objeto. ¿Cómo se demuestra, pues, la existencia de un subsistema nervioso especial dedicado al movimiento?

La prueba inicial de un mecanismo especial diseñado para detectar el movimiento con independencia de la posición de la retina procede de observaciones psicofísicas sobre el *movimiento aparente*, una ilusión de movimiento que se produce cuando, con los intervalos adecuados, se encienden y se apagan luces separadas en el espacio (Fig. 28-4). La percepción del movimiento de objetos que en realidad no han cambiado de posición indica que la posición y el movimiento discurren por vías distintas.

Recuadro 28-1. Flujo óptico

El flujo óptico es el movimiento percibido por el campo visual como consecuencia del movimiento del propio individuo en su ambiente. Con el flujo óptico se desplaza la totalidad del campo visual, al contrario de lo que sucede con el movimiento de los objetos. El flujo óptico proporciona dos tipos de claves: información sobre la organización del entorno (los objetos cercanos se mueven con mayor rapidez que los lejanos) e información sobre el control de la postura (los patrones laterolaterales inducen el balanceo del cuerpo). La demostración por el psicólogo experimental James J. Gibson de que el flujo óptico es esencial para indicar la dirección del movimiento del observador («cabeceo») tuvo una influencia especial en el desarrollo de conceptos acerca del flujo óptico. Por ejemplo, cuando una persona se mueve hacia delante con los ojos y la cabeza dirigidos directamente al frente, el flujo óptico se expande hacia afuera desde un punto situado directamente delante en el campo visual, patrón que suele utilizarse en las películas para mostrar el vuelo de las naves espaciales.

¿Dónde se representa el flujo óptico en el cerebro? Las neuronas de una región del área temporal superior medial de la corteza parietal de los monos responden de una forma que parece hacerlas candidatas ideales para analizar el flujo óptico. Estas neuronas responden de manera selectiva al movimiento, tienen campos receptivos que cubren grandes partes del campo visual y responden preferentemente a los movimientos de gran campo dentro del campo visual. Además, son sensibles a las desviaciones en el origen del movimiento de campo completo y a las diferencias de velocidad entre el centro y la periferia del campo. Estas neuronas reciben también impulsos aferentes relacionados con los movimientos oculares, lo que resulta especialmente significativo, ya que es típico que los movimientos hacia delante vayan acompañados de movimientos de los ojos y la cabeza. Por último, la estimulación eléctrica de este área altera la capacidad de los monos para localizar el punto de origen del movimiento del campo, lo que proporciona nuevos datos a favor de la importancia del área temporal superior de la corteza parietal para el flujo óptico.

El movimiento se representa en el área temporal media

Experimentos realizados con monos demostraron que las neuronas de la retina y del núcleo geniculado lateral, así como de muchas áreas de la corteza estriada y extraestriada, responden muy bien a una mancha de luz que se mueve a través de sus campos receptivos. Sin embargo, en el área V1, las células responden al movimiento en *una* dirección, mientras que el efecto del movimiento en dirección opuesta es escaso o nulo. Esta *selectividad direccional* es importante en las células de la capa 4B de la corteza estriada. Así pues, las células de la vía M proporcionan aferencias a las células de la capa 4B, pero estas aferencias celulares no tienen, por sí mismos, selectividad direccional. Simplemente proporcionan aferencias brutas para las células corticales que sí poseen selectividad direccional.

En los monos, parece haber una zona en el borde de la corteza parietal, el área temporal media (TM), dedicada al procesamiento del movimiento, ya que casi todas sus células tienen selectividad direccional y la forma o el color del estímulo móvil sólo modifican sustancialmente la actividad de una pequeña fracción de ellas. Como en V1, en el área TM existe un mapa retinotópico del campo visual contralateral, pero los campos receptivos de las células del interior de este mapa son unas 10 veces mayores que los de las células de la corteza estriada. Las células con especificidad direccional similar se organizan en columnas verticales que van desde la superficie de la corteza a la sustancia blanca. Cada parte del campo visual está representada por un conjunto de columnas en las que las células responden a movimientos de direcciones diferentes en esa parte del campo visual. Esta organización columnar es similar a la de V1.

Las células del área TM responden al movimiento de manchas o barras de luz detectando los contrastes de luminancia. Algunas de estas células responden también a formas en movimiento que no se definen por diferencias de luminancia sino tan sólo por diferencias de textura o color. Aunque estas células no son selectivas para el color propiamente dicho, pueden, no obstante, detectar el movimiento correspondiente a un borde definido por el color. Por tanto, incluso aunque las áreas TM y la vía dorsal de la corteza parietal estén dedicadas al análisis del movimiento, las células son sensibles a estímulos (color) que se creía eran analizados fundamentalmente por las células de la vía ventral. En consecuencia, el procesamiento de la información de movimiento, forma y color procedente del estímulo no tiene lugar exclusivamente en vías funcionales distintas.

Esta descripción del procesamiento del movimiento se basa en los estudios del área TM de los monos. En el encéfalo humano se ha identificado una zona dedicada al movimiento que se encuentra en la unión de las cortezas temporal, parietal y occipital. La Figura 28-5 muestra los cambios del flujo sanguíneo detectados con PET en esta área mientras la persona miraba un patrón de manchas en movimiento.

Una zona cortical adyacente al área TM, el área temporal superior medial (TSM), también posee neuronas que responden al movimiento visual y que pueden procesar un tipo de movimiento global en el campo visual llamado flujo óptico, importante para los movimientos propios de la persona en relación con su entorno (Recuadro 28-1).

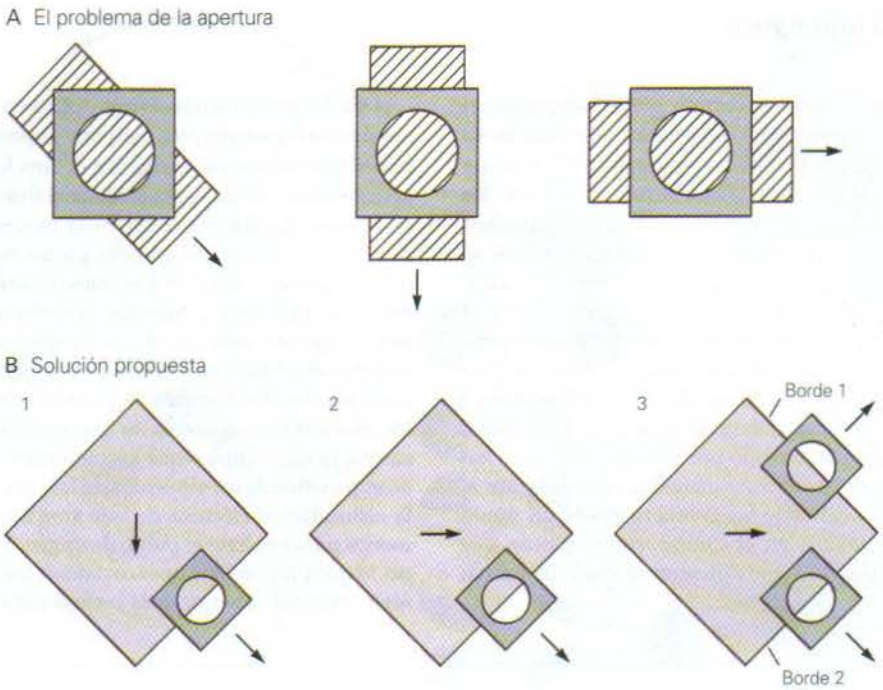


Figura 28-6. El problema de la apertura.

A. Tres patrones moviéndose en direcciones distintas producirán el mismo estímulo óptico si sólo puede verse una parte del estímulo, de forma que los tres se percibirán como moviéndose en la misma dirección. Se muestran tres patrones que se desplazan en tres direcciones. Si se ven a través de una pequeña apertura, parecerá que las tres retículas se mueven en la misma dirección, hacia abajo y hacia la derecha. Este fallo de la detección exacta de la verdadera dirección del movimiento recibe el nombre de problema de apertura. (Adaptado de Movshon y cols. 1985.)

B. Una solución formal al problema de la apertura. Cuando se ven movimientos en distintas direcciones, hacia abajo (**1**) o hacia la derecha (**2**), a través de una apertura pequeña, el movimiento del borde visto a través de la apertura no indica la dirección verdadera de la totalidad del patrón. Admitamos ahora que la apertura representa el campo receptivo de una neurona y que en lugar de una apertura existen dos (**3**). Ello equivale a la situación en la que dos o más células que responden a direcciones específicas perpendiculares a sus ejes de orientación son activadas por distintos bordes que se mueven en direcciones diferentes. Una célula superior que integre las señales procedentes de las células de orden inferior codificaría el movimiento de la totalidad del objeto. (Adaptado de Movshon 1990.)

Las células del área TM solucionan el problema de la apertura

Hemos considerado la respuesta de las neuronas del área TM al movimiento de un estímulo simple, como un borde o una línea. Sin embargo, en la vida cotidiana, los complejos patrones bi o tridimensionales a menudo producen percepciones ambiguas o ilusorias. Considérese el ejemplo de la Figura 28-6A, que muestra tres retículas que se mueven en tres direcciones. Cuando se ven a través de una pequeña apertura circular, las tres retículas parecen moverse en la misma dirección. El observador sólo retiene el componente de movimiento perpendicular a la orientación de las barras de la retícula. Este fenómeno, conocido como *problema de la apertura*, se aplica al estudio tanto de las neuronas como de la percepción. Como los campos receptivos de la mayoría de las neuronas de V1 y del área TM son relativamente pequeños, deben enfrentarse al problema de la apertura cuando un objeto mayor que sus campos receptivos se desplaza a través del campo visual. Para resolverlo, las neuronas pueden extraer la información sobre el movimiento en el campo visual en dos fases. En la fase inicial, las neuronas que responden a un eje de orientación específico señalan el movimiento de los componentes perpendiculares a ese eje de orientación. La segunda fase se refiere al establecimiento de la dirección del movimiento de la totalidad del patrón. En esta fase, las neuronas de orden superior integran los componentes locales del movimiento analizados por las neuronas en la fase inicial.

La hipótesis de que el sistema visual procesa la información sobre el movimiento en dos fases fue confirmada por Tony Movshon y sus colaboradores, quienes registraron las repuestas de las células de V1 y TM a un patrón de cuadros escoceses en movimiento. Tanto las neuronas de V1 como la mayoría de las del área TM respondieron sólo a los componentes del patrón. Cada célula respondió mejor cuando las líneas del dibujo se movían en la dirección preferida por esa célula. Las células no respondieron a la dirección del movimiento de la totalidad del

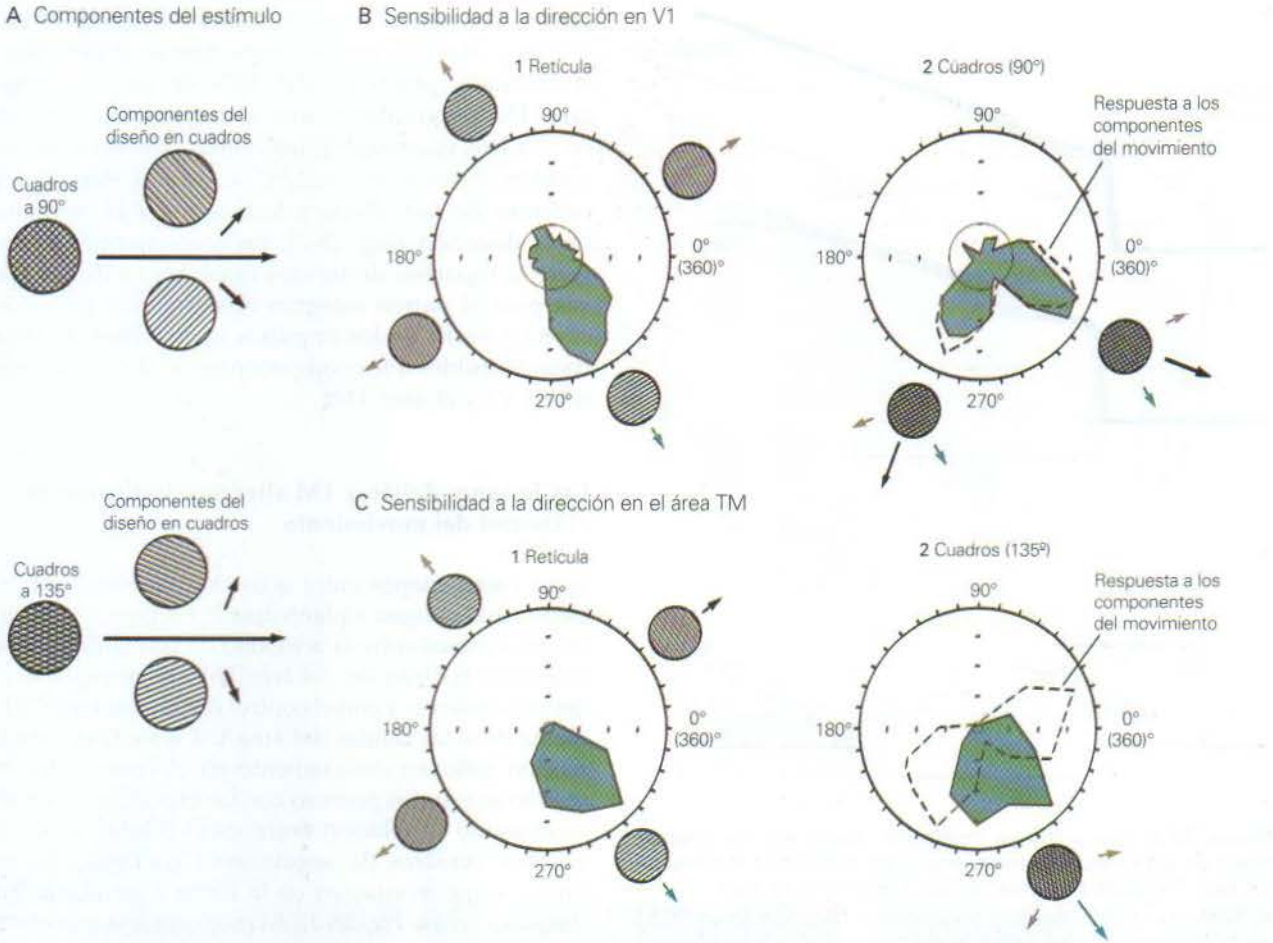


Figura 28-7. Las neuronas del área temporal media de la corteza del mono son sensibles al movimiento de la totalidad de un objeto en el campo visual.

A. Estímulos usados para activar las células de V1 y del área TM. Se orientan pares de retículas formando ángulos de 90° (arriba) o 135° (abajo). Cuando cada par se superpone durante el movimiento, el patrón en cuadro escocés resultante parece moverse directamente hacia la derecha. El movimiento de cada una de las retículas es perpendicular a la orientación de sus barras. El movimiento de cada componente aislado debe estimular las neuronas de primera fase que prefieran la dirección del movimiento de una de las retículas. Cuando se superponen las dos retículas para formar un diseño escocés móvil, las neuronas activadas deben ser otras (de segunda fase).

B. Las representaciones polares ilustran el movimiento señalado por las neuronas de primera fase en V1. Las representaciones muestran la respuesta de una neurona a la dirección (0 a 360°) del movimiento de retículas individuales (**1**) y del dibujo en cuadros (**2**). La distancia del punto desde el centro de la representación indica la respuesta de la neurona al movimiento en cada dirección. El círculo del centro indica la actividad de la neurona cuando no recibe ningún estímulo.
1. Esta neurona responde mejor cuando la retícula se mueve hacia abajo y a la derecha (**flecha azul**).
2. Cuando se le presenta el movimiento de cuadros, la neurona responde al movimiento de cada uno de los componentes de la retícula (**color sólido**), más que al movimiento hacia la derecha del dibujo. Es de esperar que la respuesta de la célula a los componentes de la retícula tenga la configuración bilobulada, indicada por las **líneas discontinuas**. Las neuronas que sólo responden al movimiento de los componentes del cuadro escocés se denominan neuronas selectivas para el componente de dirección.

C. Estas representaciones polares ilustran el movimiento señalizado por una neurona superior del área temporal media (TM).
1. Como sucede con la célula de orden inferior en V1, esta célula del área TM responde al movimiento hacia abajo y a la derecha.
2. Cuando se le presenta el cuadro escocés, la neurona responde a la dirección del movimiento (**color sólido**) y no a la dirección de los componentes de la retícula (**línea discontinua**). Ello indica que la neurona ha procesado las señales componentes de V1 con una percepción más exacta del movimiento del objeto, por lo que esta neurona se denomina sensible a la dirección del patrón. (Modificado de Movshon y cols. 1985.)

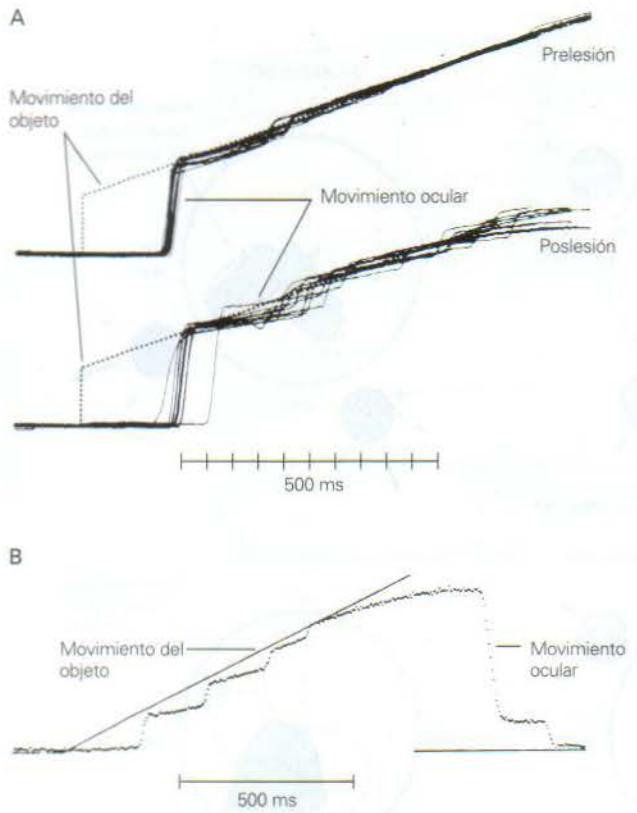


Figura 28-8. Las lesiones corticales, tanto en los monos como en los seres humanos, producen defectos similares de los movimientos oculares de seguimiento continuo.

A. Movimientos oculares de seguimiento continuo de un mono antes de sufrir una lesión en el área temporal superior medial (TSM) correspondiente a la fóvea del hemisferio derecho (**prelesión**) y a las 24 horas de la lesión (**poslesión**). La tarea del mono consiste en mantener el objeto móvil en la fóvea mediante un movimiento ocular continuo de seguimiento. La **línea de puntos** muestra la posición del objeto a lo largo del tiempo. El estímulo se apaga cuando el mono se ha fijado en él y se vuelve a encender cuando se mueve de manera continua a 15° por segundo hacia la derecha. Las **líneas continuas** muestran los movimientos oculares superpuestos a medida que el mono efectúa el seguimiento del objeto en 10 pruebas distintas. Obsérvese que, antes de la lesión, el mono casi se acopla al movimiento del objeto mediante movimientos oculares de seguimiento continuo, mientras que tras la lesión no puede hacerlo. Para compensar, utiliza frecuentes sacudidas oculares (series de pequeños pasos en el registro de los movimientos oculares) a fin de alcanzar al objeto. (Tomado de Dursteler y cols., 1987.)

B. Movimientos oculares de seguimiento continuo en un ser humano que sufrió una lesión occipitoparietal derecha. El paciente intenta seguir un objeto que se mueve a 20° por segundo hacia la derecha, pero sus movimientos oculares no siguen el movimiento del objeto. Igual que sucede en el mono, el paciente usa una serie de sacudidas para compensar el seguimiento lento. Tanto en el ser humano como en el mono, el déficit de seguimiento es más pronunciado cuando el objeto se mueve hacia el lado del encéfalo en el que se encuentra la lesión (en estos casos, lesiones en la parte derecha del encéfalo y déficit del seguimiento hacia la derecha). El paciente, con una gran lesión que debía afectar a múltiples zonas cerebrales, mostraba un déficit de los movimientos oculares de seguimiento continuo muy similar al observado en el mono con una lesión limitada a áreas visuales pequeñas e identificadas. (Tomado de Morrow y Sharpe, 1993.)

dibujo. Por tanto, Movshon denominó a estas neuronas *neuronas selectivas para el componente de la dirección*. Por el contrario, alrededor del 20% de las neuronas del área TM respondieron sólo al movimiento del patrón en cuadros escoceses. Estas células, llamadas neuronas *sensibles al patrón de dirección*, reciben las aferencias procedentes de las células selectivas para el componente de la dirección (Fig. 28-7). En consecuencia, como sugiere la hipótesis de las dos fases, las neuronas selectivas para el patrón integran el *movimiento global* de un objeto a partir de los impulsos que reciben de las neuronas sensibles a los componentes de dirección existentes en V1 y el área TM.

Las lesiones del área TM alteran selectivamente el control del movimiento

Estas correlaciones entre actividad neuronal y percepción visual obligan a plantearse la pregunta: ¿Existe una relación causal entre la actividad de las células TM selectivas para la dirección del área TM y la percepción visual del movimiento, y con el control del movimiento? El problema de si las células del área TM selectivas para la dirección influyen directamente en el control del movimiento se estudió primero con un experimento en el que se examinó la relación entre estas células y los movimientos oculares de seguimiento continuo, los movimientos que mantienen en la fóvea a un objeto que se desplaza (véase Fig. 28-3). Al provocar lesiones químicas focales separadas en distintas regiones del mapa retinotópico del área TM de un mono, el animal no pudo seguir calculando correctamente la velocidad del objeto móvil en la región del campo visual controlada por el área TM lesionada. Por el contrario, estas lesiones no alteraron el seguimiento de los objetos en otras regiones del campo visual ni afectaron a los movimientos oculares dirigidos a objetos estacionarios. Así pues, el procesamiento visual en el área TM es selectivo para el movimiento del estímulo visual; las lesiones producen una mancha ciega, o escotoma, para el movimiento.

En ocasiones, los pacientes con lesiones de la corteza parietal sufren estos déficit de los movimientos oculares de seguimiento continuo, aunque el déficit de conducta más frecuente es muy distinto del observado tras la provocación de lesiones en el área TM. El neurólogo Gordon Holmes describió que estos pacientes eran incapaces de seguir un objeto cuando se movía hacia el lado del encéfalo en el que se encontraba la lesión. Por ejemplo, un paciente con una lesión en el hemisferio derecho tenía dificultad para seguir un objeto que se desplazaba hacia la derecha (Fig. 28-8B). Experimentos posteriores realizados en monos demostraron que las lesiones centradas en el área temporal superior medial (TSM), es decir, en el nivel siguiente del procesamiento del movimiento visual, producen este tipo de déficit (Fig. 28-8A).

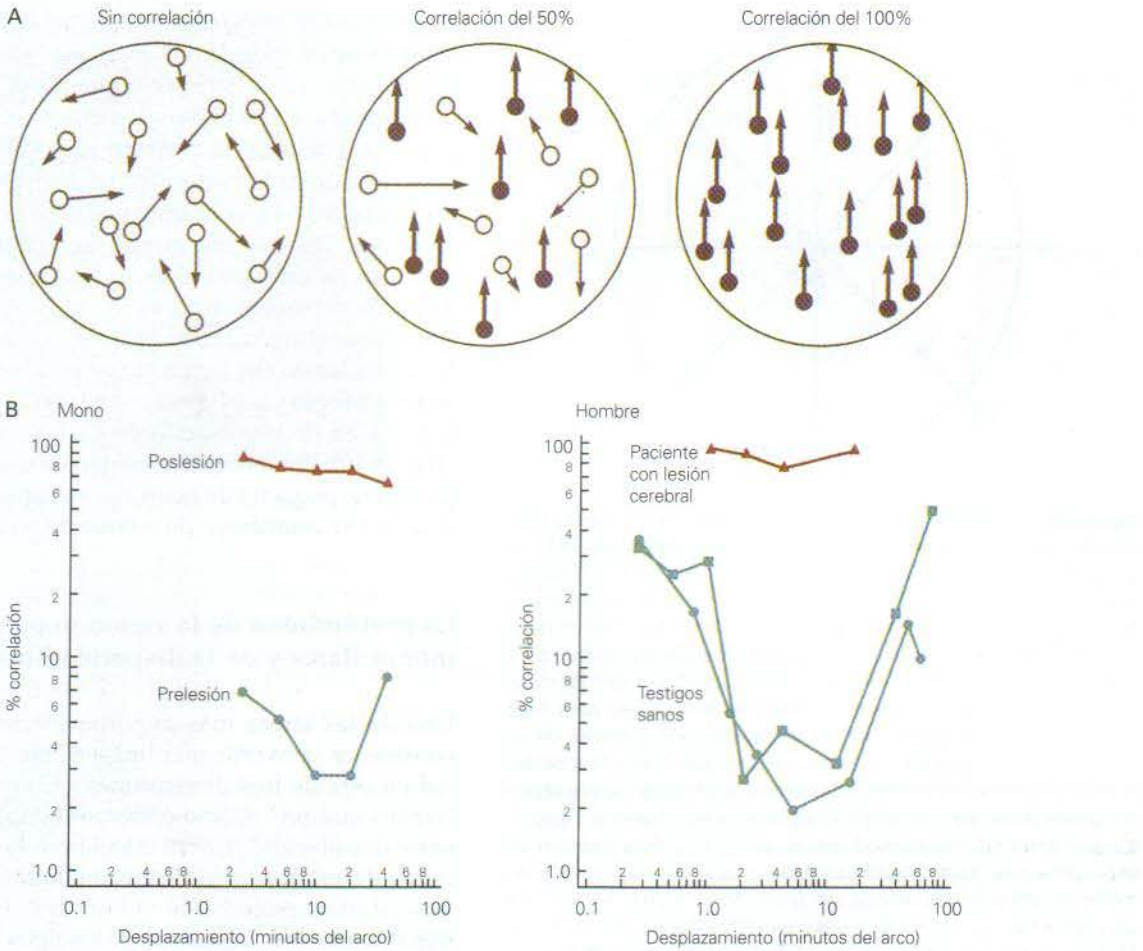


Figura 28-9. Un mono con una lesión en el área TM y un paciente con lesión de la corteza visual extraestriada muestran déficit similares de la percepción del movimiento.

A. Pantalla usada para el estudio de la percepción del movimiento. En la de la izquierda no existe correlación entre las direcciones del movimiento de varias manchas, por lo que no hay un movimiento neto en la pantalla. En la de la derecha, todas las manchas se mueven en la misma dirección (correlación del 100 %). El caso intermedio es el central, en el que el 50 % de las manchas se mueve en la misma dirección y el otro 50 % lo hace en direcciones aleatorias (esencialmente, ruido añadido a la señal). (Tomado de Newsome y Pare, 1988.)

B. Rendimiento de un mono antes y después de sufrir una lesión en el área TM (**izquierda**). Rendimiento de un paciente con una lesión cerebral bilateral, comparado con el de dos personas normales (**derecha**). La ordenada del gráfico muestra la correlación porcentual en las direcciones de todas las manchas móviles (como en la parte A). La abscisa indica la magnitud del desplazamiento de la mancha y, por tanto, el grado de movimiento aparente. Obsérvese la similitud general entre el rendimiento del ser humano y el del mono, y la desviación que se produce en este rendimiento tras una lesión cortical. (Tomado de Newsome y Pare, 1988, Baker y cols., 1991.)

Las lesiones y la microestimulación del área TM alteran la percepción del movimiento

La cuestión de si las células del área TM contribuyen a la percepción del movimiento visual se estudió en un experimento en el que se entrenó a monos para que registraran la dirección del desplazamiento en una pantalla de manchas móviles. El investigador varió la proporción de manchas que se movían en la misma dirección. Con una correlación cero, el movimiento de todas las manchas fue aleatorio y con una correlación del 100 %, el movimiento de todas las manchas se hizo en una sola dirección (Fig. 28-9A). Así como los monos normales pudieron efectuar la tarea con menos del 10 % de las manchas moviéndose en la misma dirección, los monos con lesiones en el área TM necesitaron una coherencia de casi el 100 % para obtener el mismo rendimiento (Fig. 28-9B). Un paciente con lesión encefálica bilateral también experimentó una pérdida de la percepción del movimieto cuando hizo la misma tarea. La lesión encefálica no afectó a la agudeza visual para los estímulos estacionarios de los monos ni de los pacientes.

Por tanto, la lesión del área TM reduce la capacidad de los monos para detectar el movimiento en el campo vi-

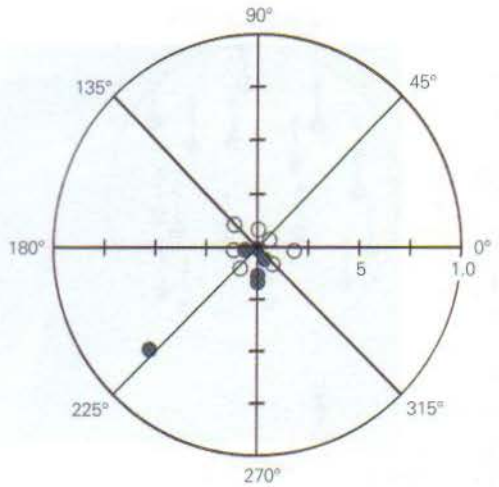


Figura 28-10. Alteración de la dirección del movimiento percibida cuando se estimulan las neuronas del área TM. Se mostró una pantalla de manchas móviles, con una correlación relativamente baja del 25.6 % (véase Fig. 28-9A), a un mono y se le instruyó para que indicara en cual de las ocho direcciones parecían desplazarse las manchas. Los **círculos claros** muestran la proporción de decisiones tomadas para cada dirección del movimiento (alrededor del mismo número de elecciones para cada dirección). Se hizo pasar una corriente eléctrica a través de un microelectrodo colocado entre las células que mejor responden al estímulo del movimiento en una dirección, 225°, en la representación polar. La microestimulación se aplicó durante 1 segundo, comenzando y acabando con la conexión y desconexión del estímulo visual. Los **círculos negros** muestran la respuesta del mono al estimular las células del área TM al mismo tiempo que se presentaba el estímulo visual. La estimulación aumentó las probabilidades de que el mono indicara ver el movimiento en la dirección preferida por las células del área TM estimuladas (225°). (Adaptado de Salzman y Newsome 1994.)

sual, como reflejan las interrupciones del seguimiento de los objetos móviles y la percepción de la dirección del movimiento. Sin embargo, los monos con lesiones en el área TM recuperan rápidamente estas funciones. Aparentemente, las células selectivas para la dirección de otras áreas de la corteza cerebral, por ejemplo del área TSM, pueden asumir las funciones que antes llevaban a cabo las del área TM. La recuperación funcional se retrasa mucho cuando la lesión afecta no sólo al área TM sino también al TSM y a otras áreas extraestriadas.

Si las células del área TM intervienen directamente en el análisis del movimiento, sus patrones de activación deberían afectar a los juicios de la percepción sobre el movimiento. ¿Hasta qué punto existe una buena correlación entre el patrón de activación de estas neuronas y la conducta? Para responder a esta pregunta, William Newsome y Movshon registraron la actividad de las neuronas selectivas para la dirección en el área TM al mismo tiempo que los monos comunicaban la dirección del movimiento en una pantalla con manchas de movimientos aleatorios. Se observó que la correlación entre la activación neuronal y el rendimiento era extraordinariamente buena. Así pues, la información sobre la dirección codificada por las neuronas del área TM es suficiente para justificar el juicio que hace el mono sobre el movimiento.

Si esta conclusión es correcta, la modificación del ritmo de activación de las neuronas del área TM debería alterar la percepción del movimiento que tiene el mono. De hecho, Newsome observó que cuando se estimulan grupos de neuronas de una sola columna de células sensibles a una dirección del movimiento, se produce un sesgo en la apreciación que el animal hace de la dirección del movimiento. La estimulación eléctrica actúa como si añadiera una señal de movimiento visual constante a la señal transportada por la totalidad de la población de las neuronas del área TM (Fig. 28-10). Por tanto, la actividad de una población relativamente pequeña de neuronas sensibles al movimiento el área TM contribuye directamente a la percepción.

La profundidad de la visión depende de claves monoculares y de la disparidad binocular

Una de las tareas más importantes del sistema visual consiste en convertir una imagen retiniana bidimensional en otra de tres dimensiones. ¿Cómo se efectúa esta transformación? ¿Cómo podemos establecer la distancia entre dos objetos? ¿Cómo calculamos la profundidad relativa de un objeto tridimensional en el campo visual? Los estudios psicofísicos indican que el paso de dos a tres dimensiones descansa en dos tipos de claves: claves monoculares para la profundidad y claves estereoscópicas para la disparidad binocular.

Las claves monoculares crean una percepción de profundidad del campo lejano

A distancias mayores de alrededor de 33 metros, las imágenes retinianas captadas por cada ojo son casi idénticas, por lo que la visión a esta distancia es básicamente monocular. No obstante, podemos percibir profundidad con un ojo gracias a una variedad de trucos llamados claves de profundidad monocular. Algunas de estas claves monoculares fueron ya apreciadas por los artistas de la antigüedad, redescubiertas en el Renacimiento y codificadas a principios del siglo XVI por Leonardo da Vinci.

1. *Tamaño familiar.* Si conocemos por experiencia el tamaño de una persona, podemos juzgar a qué distancia nos encontramos de ella (Fig. 28-11A).
2. *Oclusión.* Si una persona oculta parcialmente a otra, suponemos que la primera está más cerca (Fig. 28-11A).
3. *Perspectiva lineal.* Las líneas paralelas, como las de una vía de tren, parecen converger a medida que se alejan. Cuanta mayor sea la convergencia de las líneas, mayor será la impresión de lejanía. El sistema visual in-

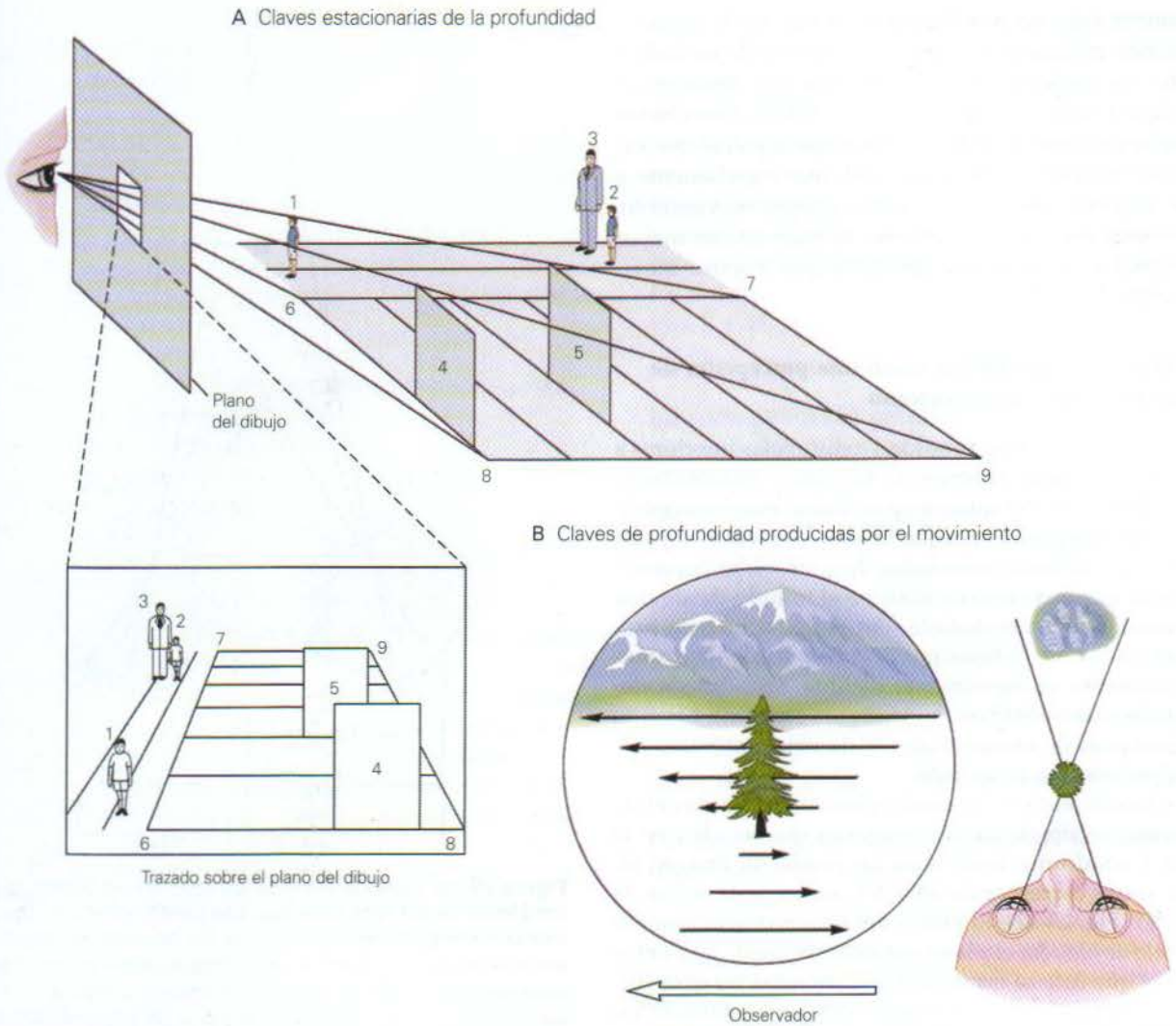


Figura 28-11. Las claves de profundidad monocular proporcionan información sobre la distancia relativa de los objetos y han sido utilizadas por los pintores desde el siglo XV.

A. El dibujo superior muestra la visión lateral de una escena. Cuando la escena se copia sobre un plano de cristal mantenido entre el ojo y la escena (dibujo inferior), el resultado bidimensional revela las claves necesarias para percibir la profundidad. **Oclusión:** el hecho de que el rectángulo 4 interrumpa el perfil de 5 indica cuál es el objeto que está delante, pero no la distancia que existe entre ambos objetos. **Perspectiva lineal:** aunque las líneas 6-7 y 8-9 son en realidad paralelas, convergen en el plano del dibujo. **Perspectiva de tamaño:** como los dos niños son figuras similares, se supone que el que aparece más pequeño en el plano del dibujo (2) está más alejado que el de mayor tamaño. **Tamaño familiar:** el hombre (3) y el niño más cercano tienen aproximadamente el mismo tamaño en el dibujo. Como sabemos que el hombre es más alto que el niño, deducimos que, teniendo en cuenta sus tamaños en el dibujo, el hombre está más lejos que el niño. Esta indicación es más débil que las demás. (Adaptado de Hochberg 1968.)

B. El movimiento del observador o el movimiento lateral de la cabeza y los ojos producen claves de profundidad. Si el observador se mueve hacia la izquierda mientras contempla un árbol, los objetos más cercanos que el árbol se moverán hacia la derecha y los más alejados lo harán hacia la izquierda. El cuadro completo de movimientos que resultan del movimiento del propio observador recibe el nombre de flujo óptico. (Véase Recuadro 28-1). (Adaptado de Busettini y cols. 1996.)

terpreta la convergencia como profundidad, admitiendo que las líneas siguen siendo paralelas (Fig. 28-11A).

4. *Perspectiva del tamaño.* Si dos objetos similares parecen tener distinto tamaño, se asume que el menor está más lejos (Fig. 28-11A).
5. *Distribución de sombras e iluminación.* Los patrones de luz y oscuridad pueden dar impresión de profundidad. Por ejemplo, se tiende a considerar como cercanas las sombras más luminosas de los colores. En pintura, la distribución de las luces y sombras recibe el nombre de *claroscuro.*
6. *Paralaje del movimiento* (o movimiento monocular). Quizá la más importante de las claves monoculares, no es una indicación pictórica estática, por lo que su

conocimiento no nos llega del estudio de la pintura. Cuando movemos la cabeza o el cuerpo de un lado a otro, las imágenes proyectadas por un objeto en el campo visual se desplazan por la retina. Los objetos que se encuentran más próximos que aquél al que estamos mirando parecen moverse más rápidamente y en dirección opuesta a nuestro propio movimiento, mientras que los más distantes se mueven con mayor lentitud y en la misma dirección que nuestro movimiento (Fig. 28-11B).

Las claves estereoscópicas crean una percepción de profundidad del campo cercano

La percepción de la profundidad a distancias inferiores a 33 metros depende también de las claves monoculares, pero además en ella interviene la visión estereoscópica. Esta última es posible porque los dos ojos están separados horizontalmente (alrededor de 6 cm en el hombre), de forma que cada uno de ellos ve el mundo desde una posición ligeramente distinta. Por tanto, la imagen producida en las dos retinas por objetos situados a distancias diferentes es ligeramente distinta. Esto puede demostrarse claramente cerrando un ojo tras otro. Cuando la visión pasa de un ojo al otro, todo objeto próximo parece desviarse hacia un lado.

El conocimiento de la estereopsia comienza con el de la geometría simple de las imágenes que inciden en la retina. Cuando nos fijamos en un punto, su imagen alcanza zonas correspondientes del centro de la retina de cada ojo (Fig. 28-12). El punto del foco recibe el nombre de *punto de fijación*; el plano paralelo (vertical) de puntos sobre el que éste se encuentra se denomina *plano de fijación*. La distancia de una imagen desde el centro de los dos ojos permite al sistema visual calcular la distancia del objeto en relación con el punto de fijación. Todo punto del objeto que se encuentre más cerca o más lejos con respecto al punto de fijación proyectará su imagen a cierta distancia del centro de la retina. Las partes del objeto más próximas a nosotros se alejarán en dirección horizontal en las dos retinas. Las partes más alejadas de nosotros se proyectarán más próximas en ambas retinas.

Claramente, la diferencia de posición denominada *disparidad binocular* depende de la distancia entre el objeto y el plano de fijación. Así, los puntos de un objeto tridimensional situado inmediatamente por fuera del plano de fijación estimulan puntos distintos en cada ojo y las disparidades múltiples proporcionan claves para la estereopsia o percepción de objetos sólidos.

Sorprendentemente, ninguno de los grandes estudiosos iniciales de la óptica como Euclides, Arquímedes, Leonardo da Vinci, Newton o Goethe, descubrió la estereopsia, aunque bien hubieran podido hacerlo con los medios de que disponían. La visión estereoscópica no fue descubierta hasta 1838, cuando el físico Charles Wheatstone inventó el estereoscopio. Se montan dos fotografías de una escena tomadas a una distancia de 60 a 65 mm, una para la posición de cada ojo, en un aparato binocular en el que el ojo derecho sólo puede ver la fotografía tomada en una de las posiciones y el izquierdo sólo puede ver la otra. Evidentemente, esta presentación produce una escena tridimensional.

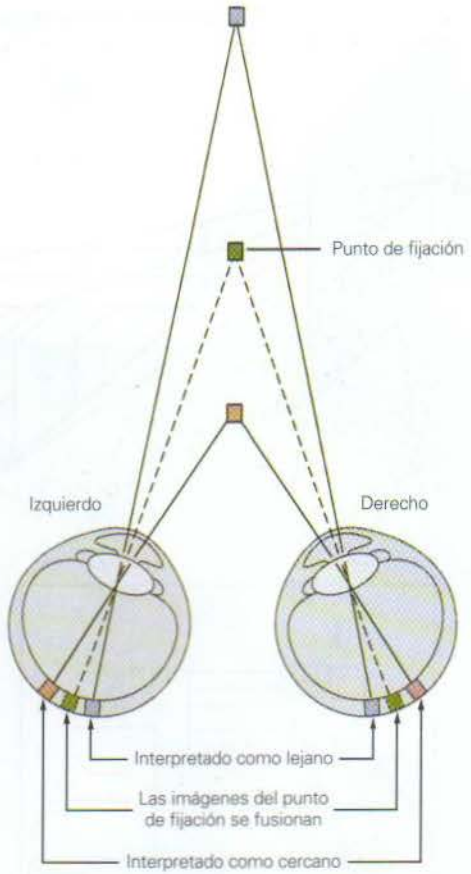


Figura 28-12. Cuando fijamos los ojos en un punto, la convergencia de los ojos hace que ese punto (punto de fijación) incida en posiciones idénticas en las dos retinas. Las claves de profundidad proceden de los puntos situados inmediatamente proximales o distales al punto de fijación. Éstos, al estimular partes ligeramente distintas de la retina de cada ojo, producen una disparidad binocular. Cuando la falta de correspondencia se produce sólo en dirección horizontal y no es mayor de alrededor de 0.6 mm o 2° del arco, la disparidad se percibe como una mancha única y sólida (tridimensional).

La información procedente de los dos ojos se combina primero en la corteza visual primaria

¿Cómo se logra la estereopsia? Está claro que el cerebro debe calcular de alguna forma la disparidad entre las imágenes vistas por cada ojo y, a partir de ahí, establecer la distancia mediante relaciones geométricas simples. Sin embargo, esto no puede producirse antes de reunir la in-

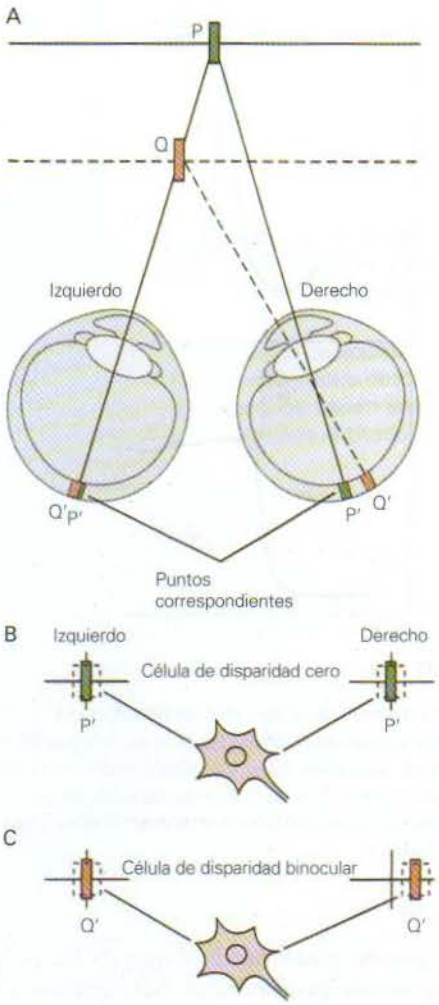


Figura 28-13. Bases neuronales de la visión estereoscópica. (Adaptado de Ohzawa y cols. 1996.)

A. Cuando un observador mira hacia el punto P, la imagen P' incide en los puntos de la retina correspondientes en cada ojo. Estas imágenes se superponen por completo, por lo que la disparidad binocular es igual a cero. Cuando mira hacia un punto más cercano y más a la izquierda, el punto Q, la imagen Q' del ojo izquierdo cae en el mismo punto que P', pero la del ojo derecho se desplaza lateralmente Estas imágenes tienen disparidad binocular.

B. Una neurona cortical que recibe impulsos aferentes binoculares se activa al máximo cuando los impulsos procedentes de ambos ojos tienen una disparidad de cero, como sucede en P'.

C. Otra neurona cortical que recibe impulsos aferentes binoculares responde mejor cuando las aferencias procedentes de ambos ojos están separadas espacialmente en las dos retinas (Q'); su sensibilidad es máxima para los estímulos cercanos.

formación adquirida por ambos ojos y son las células de la corteza visual primaria (V1) las primeras que, dentro del sistema visual, reciben las aferencias procedentes de los dos ojos (Capítulo 27). Sin embargo, la estereopsia requiere que las aferencias procedentes de los ojos sean algo *diferentes*; es preciso que exista una disparidad horizontal entre las dos imágenes retinianas (Fig. 28-13). El importante hallazgo de que determinadas neuronas de V1 son realmente selectivas para la disparidad horizontal fue observado en 1968 por Horace Barlow, Colin Blakemore, Peter Bishop y Jack Pettigrew, quienes comprobaron que cuando una neurona prefiere una barra de luz orientada en un lugar del campo visual, responde mejor cuando el estímulo aparece delante de la pantalla (el llamado estímulo próximo) o cuando el estímulo se encuentra detrás de ella (estímulo lejano). Por tanto, las columnas de predominio ocular de V1 disponen de un nivel adicional de organización de la información.

Las células sensibles a la disparidad binocular se encuentran en distintas áreas de la corteza visual. Además de las localizadas en V1, algunas células de las áreas extraestriadas V2 y V3 responden a la disparidad y muchas células sensibles a la dirección situadas en el área TM responden mejor a los estímulos situados a distancias específicas, bien en el plano de fijación o bien por delante o por detrás de dicho plano. Algunas células del área TSM, la etapa siguiente de la vía parietal, se activan en respuesta a combinaciones de disparidad y dirección del movimiento. Esto es, la dirección del movimiento preferida por las células varía con la disparidad del estímulo. Por ejemplo, una célula que responde a un estímulo lejano que se desplaza hacia la izquierda podría responder también a un estímulo cercano que se desplazara hacia la derecha. Estas células pueden transmitir información no sólo sobre la dirección del movimiento, sino también sobre la dirección del movimiento a profundidades distintas dentro del campo visual (como sucede en la Fig. 28-11B).

Los estudios de las células de la corteza estriada y extraestriada que responden de forma selectiva a la disparidad binocular demuestran que estas células entran en distintas y amplias categorías. Entre ellas, las células sintonizadas responden mejor a los estímulos que presentan una disparidad específica, a menudo en el plano de fijación. Otras células responden mejor a estímulos con disparidades más amplias, bien por delante («células de cercanía») o bien por detrás («células de lejanía») del plano de fijación (Fig. 28-14).

Igual que la información sobre el movimiento procesada en el área TM se usa tanto para la guía visual del movimiento como para la percepción visual, las células sensibles a la disparidad existentes en lugares distintos de la corteza visual pueden usar la información sobre la disparidad con propósitos variados. Uno de los usos es la percepción de la profundidad, como ya se dijo. Otro se refiere a la alineación de los ojos para enfocar una profundidad determinada en el campo. Los ojos rotan uno hacia el otro (convergencia) para enfocar objetos cercanos y rotan separándose (divergencia) para enfocar objetos más distantes. La posibilidad de alinear los ojos se desarrolla durante los primeros meses de vida y la información sobre la disparidad podría desempeñar un papel esencial en el establecimiento de esta alineación.

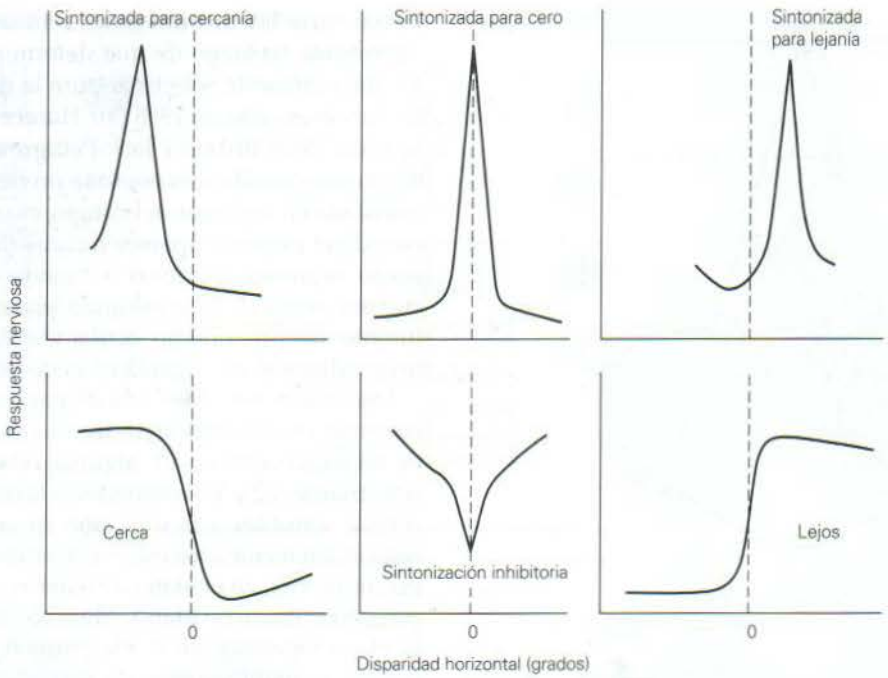


Figura 28-14. Cuando se estudian las neuronas de las áreas visuales corticales del mono, se encuentran distintos perfiles de disparidad. Las curvas muestran las respuestas de seis neuronas diferentes a barras iluminadas de orientación óptima que se desplazan en la dirección preferida a través de los campos receptivos según una serie de disparidades horizontales. Estos distintos perfiles de disparidad se observan en muchas áreas de la corteza visual del mono. Las células sintonizadas son más numerosas en las áreas V1 y V2, sobre todo en la región de la representación de la fóvea, mientras que las células «de cercanía» y «de lejanía» son más numerosas en el área TSM. (Tomado de Poggio 1995.)

Estereogramas de manchas aleatorias separan la estereopsia de la visión del objeto

¿Debe el cerebro reconocer al objeto antes de poder acoplar los puntos correspondientes procedentes de los dos ojos? Hasta 1960, se pensaba en general que así ocurría y que, por tanto, la estereopsia era una fase final del proceso visual. Sin embargo, en ese año, Bela Julesz demostró que esta idea era falsa, pues constató que la fusión estereoscópica y la percepción de la profundidad no requieren la identificación monocular previa de la forma. El único indicio necesario para la estereopsia es la disparidad retiniana.

Para demostrar este notable fenómeno, Julesz creó un patrón de manchas distribuidas al azar con un área cuadrada de manchas en el centro. Hizo dos copias del patrón, pero en una de ellas colocó el cuadro central de manchas en una posición ligeramente distinta de la otra. El cuadrado central sólo es visible cuando se contemplan ambas copias idénticas del patrón a través de un estereoscopio. Si uno de los cuadrados internos se desplaza, de forma que los dos cuadrados se acercan entre sí, en la visión binocular los cuadrados parecen encontrarse delante del patrón. Si uno de los cuadrados se desvía de forma que se separa del otro, el cuadrado se percibe detrás de las manchas que lo rodean (Fig. 28-15). Por sí mismo, cada patrón aleatorio de manchas no proporciona indicio alguno de profundidad. Sólo gracias a la visión estereoscópica puede verse el cuadrado dentro del patrón. Con este método, Julesz demostró que el hombre puede detectar la forma a partir exclusivamente de la disparidad binocular.

Dentro de la población de neuronas sensibles a la disparidad de la corteza visual, ¿existen algunas que respondan a un estereograma que no contenga otros indicios de profundidad que la disparidad retiniana? Para responder a esta pregunta, Gian Poggio localizó primero a las células responsables usando una barra de luz como estímulo. A continuación, sustituyó la barra por un estereograma formado por un patrón de manchas aleatorias. Muchas de las neuronas que respondieron a la figura sólida lo hicieron también al estereograma de manchas aleatorias.

La visión del objeto depende de la vía ventral al lóbulo temporal inferior

La vía cortical ventral se extiende desde V1 a V2 y V4 y, a continuación, a la corteza temporal inferior. Ya se dijo que en V2 existen subregiones a las que se llama bandas gruesas, bandas finas e interbandas, y que las regiones

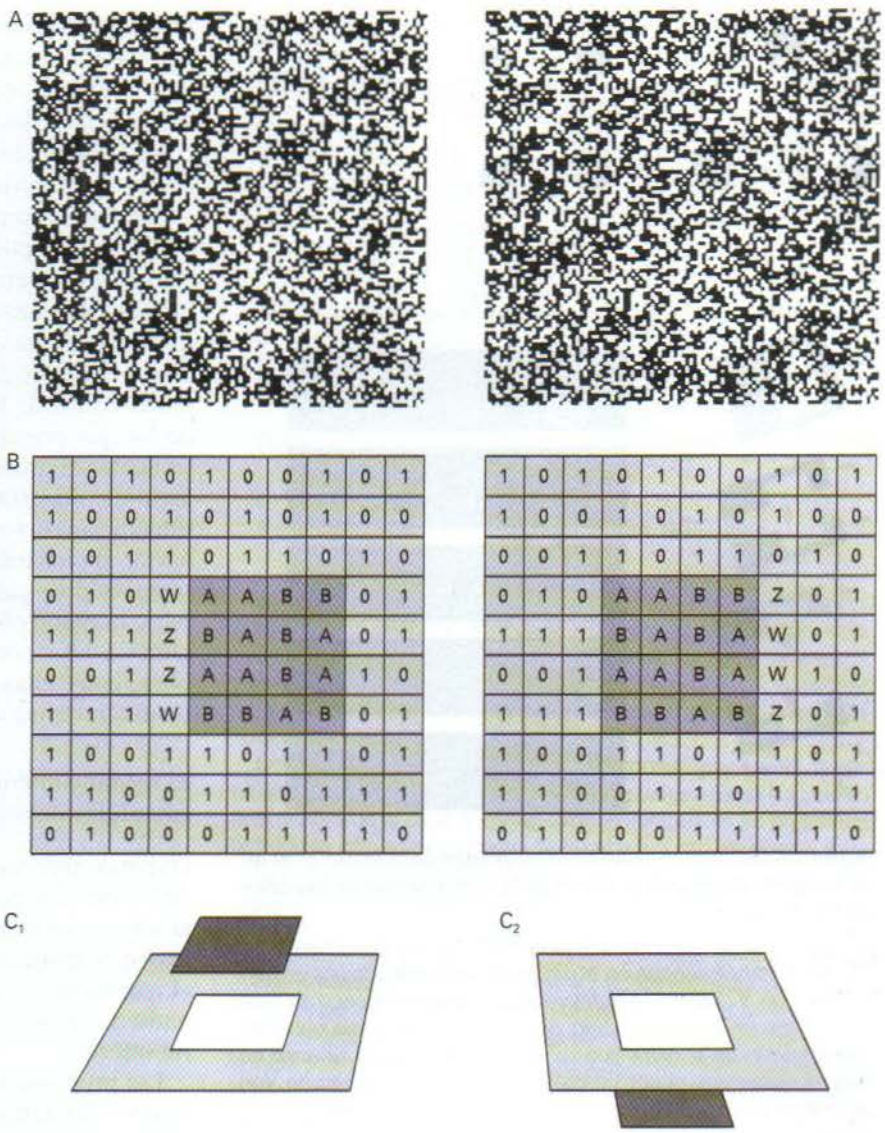


Figura 28-15. La estereopsia no depende de la percepción de la forma.

A. Cuando se mira sólo una de las dos pantallas con manchas aleatorias, no puede verse una forma cuadrada existente en el interior de ellas. Esta mancha sólo aparece cuando se observan las dos imágenes idénticas en un estereoscopio o entrenando a los ojos para que enfoquen fuera del plano de la imagen.

B. Las áreas cuadradas de los dos patrones aleatorios tienen posiciones distintas. Los cuadrados se hacen visibles gracias a la disparidad ocular de los dos patrones y no porque los ojos reconozcan la forma del cuadrado.

C. En el estereoscopio, las imágenes de manchas aleatorias se sitúan por detrás de una apertura rectangular. Si un cuadrado interior de manchas se desplaza hacia la izquierda y la derecha, los cuadrados internos se aproximarán (**1**) y el cuadrado se percibirá por delante del patrón mayor. Si los cuadrados interiores se desvían de forma que se separen (**2**), el cuadrado se percibirá por detrás del patrón principal. (Adaptado de Julesz 1971.)

de bandas finas y gruesas se proyectan hacia V4. Como se indicó, parece que la vía ventral interviene en el análisis de la forma y el color. Nos centraremos aquí en el procesamiento de la forma en V2, V4 y la corteza temporal inferior.

Las células de V2 responden tanto a los contornos ilusorios como a los reales

Las células de V2, como las de V1, son sensibles a la orientación de los estímulos, a su color y a su disparidad horizontal, y por ello continúan el análisis del contorno que se inició en V1. Su respuesta a los contornos se estudió mediante experimentos en los que se comprobó la sensibilidad de estas células a determinados contornos ilusorios del tipo considerado en el Capítulo 25. Muchas células de V2 respondieron a los contornos ilusorios igual que lo hicieron a los bordes (Fig. 28-16). Por el contrario, sólo algunas de las presentes en V1 respondieron a estos mismos contornos ilusorios (aunque en otros experimentos se observaron respuestas de las células de V1 a contornos ilusorios más limitados). Estos resultados indican que el análisis de los contornos efectuado en V2 es de nivel superior al que tiene lugar en V1 y aportan nuevas pruebas de la abstracción progresiva que tiene lugar en cada una de las dos vías del sistema visual.

Las células de V4 responden a la forma

Los primeros estudios sobre las células de V4 indicaron que eran selectivas para el color y se creyó que estaban dedicadas en exclusiva a la visión de los colores. Sin embargo, muchas de estas mismas células también son sensibles a la orientación de barras de luz y responden mejor

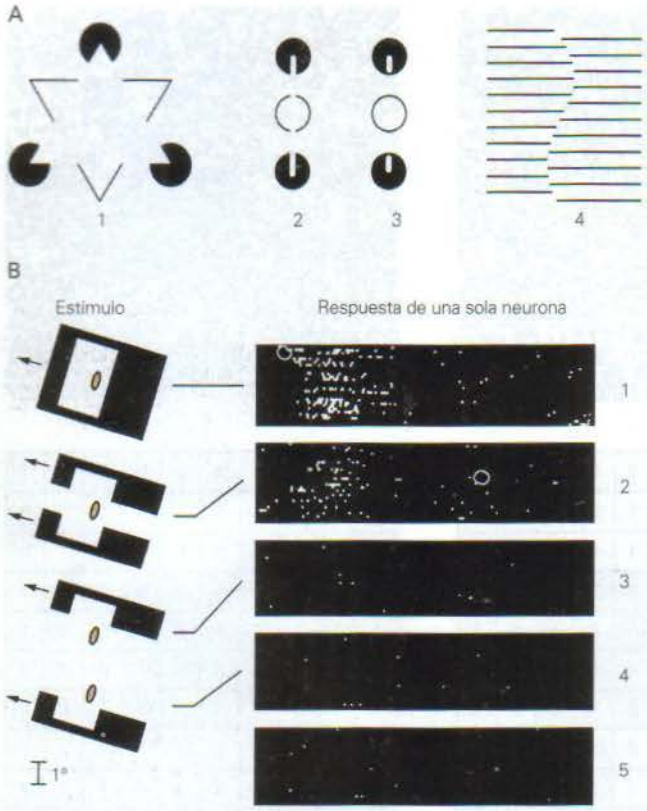


Figura 28-16. Ilusiones de bordes usadas para estudiar el nivel superior de procesamiento de la información en las células V2 del mono.

A. Ejemplos de contornos ilusorios. **1.** Se ve claramente un triángulo, blanco aunque en el dibujo no está definido por un borde continuo. **2.** Se ve una barra vertical, aunque tampoco en este caso existe un borde continuo. **3.** Ligeras alteraciones obliteran la percepción de la barra que se ve en 2. **4.** El perfil sinuoso no está representado ni por bordes ni por líneas. (Tomado de Von der Heydt y cols. 1984.)

B. Una neurona de V2 responde a contornos ilusorios. El campo receptivo de la célula está representado por una elipse en los dibujos de la izquierda. **1.** Una célula responde a una barra de luz que se mueve a través de su campo receptivo. Cada mancha del registro de la derecha indica una descarga celular y las líneas sucesivas indican la respuesta de la célula a los movimientos seriados de la barra. **2.** La neurona responde también cuando un contorno ilusorio pasa por su campo receptivo. **3, 4.** Cuando sólo la mitad del estímulo pasa a través del campo receptivo de la célula, la respuesta es similar a la actividad espontánea (**5**). (Adaptado de Von der Heydt y cols. 1984.)

a estímulos formados por granos finos que por granos gruesos. Así pues, algunas células de V4 responden a combinaciones de color y forma.

¿Qué se altera más tras la extirpación de V4, la respuesta del mono al color o su respuesta a la forma? Los experimentos demostraron que la ablación de V4 afecta a la capacidad del mono para discriminar entre patrones y formas, pero que altera en muy escasa medida su capacidad para distinguir colores con tonos y grados de saturación diferentes. En otros experimentos, la ablación de V4 sólo deterioró las discriminaciones sutiles de los colores, como la capacidad para identificarlos en distintas condiciones de iluminación (*constancia del color*).

Hemos dicho que algunas personas pierden la visión de los colores (acromatopsia) cuando sufren lesiones localizadas en la corteza occipital ventral. Los estudios con PET de personas normales revelan un aumento de la actividad de las circunvoluciones de la língula y fusiforme en presencia de estímulos coloreados (véase la Fig. 28-5). Los defectos de los pacientes con acromatopsia difieren de los que presentan los monos con lesiones de V4. Los pacientes no pueden discriminar tonos, pero sí formas y texturas, mientras que la capacidad de los monos para diferenciar las formas es muy reducida pero la discriminación de los tonos se halla mínimamente afectada. Por tanto, es poco probable que el área identificada en el cerebro humano pueda compararse directamente con la región V4 del mono, pues parece abarcar regiones más amplias, entre ellas la corteza temporal inferior, área que consideraremos a continuación.

El reconocimiento de los rostros y de otras formas complejas depende de la corteza temporal inferior

Podemos reconocer y recordar una variedad casi infinita de formas con independencia de su tamaño o posición en la retina. Los estudios clínicos efectuados en el hombre y los experimentales llevados a cabo en monos indican que el reconocimiento de la forma está íntimamente relacionado con procesos que tienen lugar en la corteza temporal inferior.

Las propiedades de respuesta de las células de la corteza temporal inferior son las que serían de esperar de un área que interviene en una fase tardía del reconocimiento de los patrones. Por ejemplo, el campo receptivo de la práctica totalidad de las células incluye la región de la fóvea, en la que se hacen las discriminaciones finas. A diferencia de las células de la corteza estriada y de muchas otras áreas visuales extraestriadas, las existentes en el área temporal inferior no muestran una clara organización retinotópica y sus campos receptivos son muy grandes, de forma que a veces pueden abarcar la totalidad del campo visual (ambos hemicampos visuales). Estos campos tan grandes podrían estar relacionados con la *invarianza de posición*, o capacidad para reconocer la misma característica en cualquier lugar del campo visual. Por ejemplo, incluso un pequeño movimiento ocular puede desplazar fácilmente un estímulo de la periferia de un campo receptivo de una neurona V1 a otra. Por el contrario, el mismo movimiento simplemente desplazaría la periferia hacia el interior del campo receptivo de una neurona temporal inferior. Este gran campo receptivo de muchas regiones extraestriadas, entre ellas la temporal inferior, podría ser

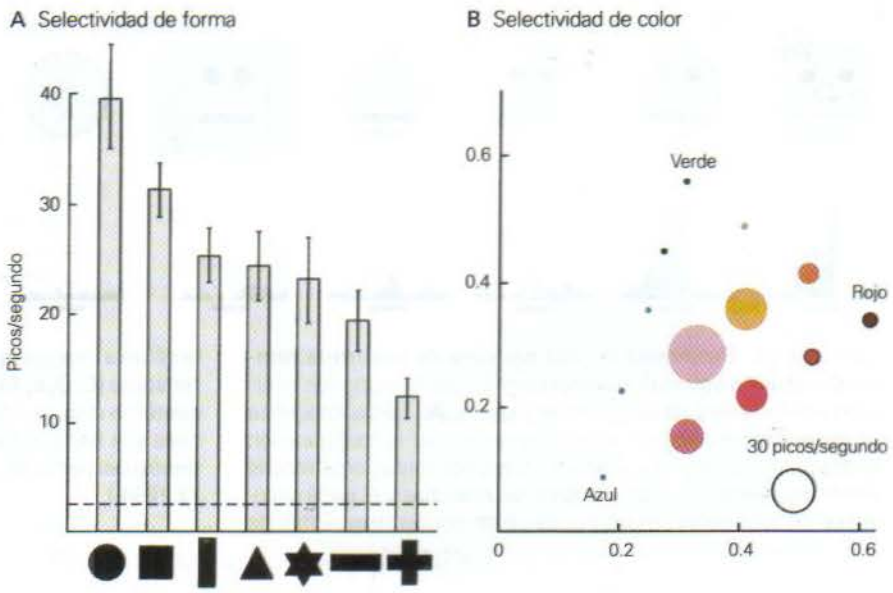


Figura 28-17. Muchas neuronas temporales inferiores responden tanto a la forma como al color.

A. Promedio de respuestas de una sola neurona a estímulos de formas diferentes. La altura de cada barra indica el ritmo medio de descarga durante la representación del estímulo. La **línea discontinua** indica la velocidad de descarga de fondo.

B. Respuestas de la misma neurona a estímulos coloreados. El tamaño de cada círculo indica la velocidad de descarga. El **círculo claro** representa una velocidad de descarga de 30 picos/segundo. Las respuestas se representan sobre un mapa de color, con la localización relativa de los colores rojo, verde y azul como referencia. Los ejes representan cantidades relativas de colores primarios. (Adaptado de Komatsu e Ideura 1993.)

importante en lo que concierne a la capacidad para reconocer el mismo objeto, sea cual sea su localización.

Las aferencias visuales más importantes que llegan a la corteza temporal inferior proceden de V4, por lo que no debe sorprender que continúe el proceso visual ya observado en aquélla. Parece que la corteza temporal inferior posee subregiones funcionales y que, como en V4, puede tener vías distintas para estas regiones. También como en V4 sus células son sensibles tanto a la forma como al color. Muchas células de la corteza temporal inferior responden a distintas formas y colores, aunque la potencia de la respuesta varía según las distintas combinaciones de estos dos atributos (Fig. 28-17). Otras células sólo son sensibles a la forma o al color.

Resulta muy interesante el hallazgo de que algunas células inferotemporales sólo responden a tipos específicos de estímulos complejos, como una mano o una cara. Para las células que responden a una mano, cada uno de los dedos constituye una característica visual especialmente esencial; estas células no responden cuando no hay espacios que separen los dedos. Sin embargo, cualquier orientación de la mano despierta una respuesta similar. En cuanto a las neuronas selectivas de los rostros, la visión frontal de la cara es el estímulo más efectivo para algunas, mientras que para otras lo es la visión lateral. Además, así como algunas neuronas responden preferentemente a los rostros, otras lo hacen a expresiones faciales concretas. Aunque la proporción de células de la corteza temporal inferior que responden a las manos o a los rostros es pequeña, su existencia, junto con el hecho de que las lesiones de esta región ocasionan defectos específicos del reconocimiento de los rostros (Capítulo 25) indican que la responsable del reconocimiento facial es la corteza temporal inferior.

Uno de los aspectos más importantes en el conocimiento del análisis cerebral de los objetos complejos es el grado con el que cada célula individual responde a los componentes más simples de estos objetos. Algunos elementos esenciales de los rostros bastan para activar ciertas neuronas temporales inferiores. Por ejemplo, en lugar de una cara, dos manchas y una línea colocadas adecuadamente pueden activar a la célula (Fig. 28-18). Otros experimentos sugieren que algunas células responden a dimensiones faciales (distancia entre los ojos) y otras, a la familiaridad de la cara. También hay pruebas de que las células que responden a características similares están organizadas en columnas.

La atención visual facilita la coordinación entre las distintas vías visuales

La limitada capacidad del sistema visual significa que en cada momento del tiempo sólo puede procesarse una fracción de la información disponible sobre la escena visual que incide en las dos retinas. Por tanto, una parte de la información se emplea para generar la percepción y el movimiento, mientras que el resto se pierde o se elimina. Este filtro selectivo de la información visual se logra gracias a la atención visual. Como puede apreciarse por lo expuesto en éste y anteriores capítulos, el conocimiento de los mecanismos neuronales de atención y consciencia es uno de los grandes problemas de la percepción aún no resueltos: ¿Podremos resolver estos mecanismos y conocer su contribución al comportamiento? ¿Cómo altera la atención el procesamiento de la información visual?

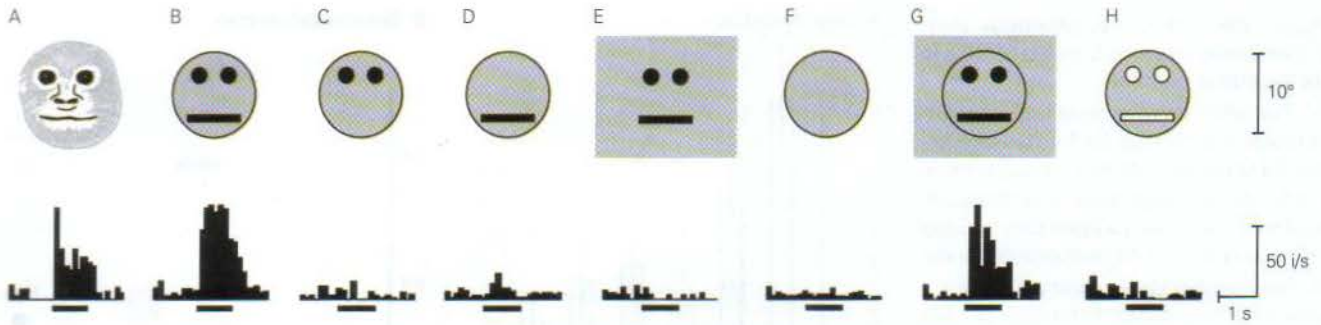


Figura 28-18. Respuesta de una neurona de la corteza temporal inferior a estímulos complejos. La célula responde enérgicamente a la cara de un mono de juguete (**A**). La característica fundamental que origina la respuesta resulta ser la configuración de dos manchas negras y una barra negra horizontal, organizadas dentro de un disco gris (**B**). La barra, las manchas y el perfil circular fueron esenciales, como puede verse por las respuestas de la célula a imágenes que carecían de una o varias de estas características (**C, D, E, F**). El contraste entre el interior y el exterior del contorno circular no fue tan esencial (**G**). Sin embargo, las manchas y la barra debían ser más oscuras que el fondo contenido dentro del perfil (**H**). (i = picos). (Modificado de Kobatake y Tanaka 1994.)

La investigación de la atención espacial en el ámbito neuronal se inició en los años 70 con la exploración de las bases celulares de la atención visual en el tubérculo cuadrigémino superior, la corteza estriada (V1) y la corteza parietal posterior de primates despiertos (véase la Fig. 20-15). Michael Goldberg y Robert Wutz examinaron la respuesta de las células a una mancha de luz en dos situaciones: 1) cuando el mono miraba a cualquier otra parte y no atendía a la localización de la mancha y 2) cuando se pedía al animal que fijara su mirada en la mancha de luz, haciendo movimientos oculares rápidos o bruscos hacia la mancha. Cuando el animal prestaba atención a la mancha, la respuesta de las células del tubérculo cuadrigémino superior era más intensa, mientras que la de las células de V1 mostraba escasa regulación. Sin embargo, la respuesta potenciada de las células del tubérculo cuadrigémino superior no se debía a la atención selectiva por sí misma, sino que dependía del inicio del movimiento ocular. En pruebas similares sobre la capacidad de respuesta de las células de la corteza parietal posterior, una región que según los estudios clínicos participa en la atención (Capítulo 20), las respuestas aumentaban tanto cuando los monos dirigían un movimiento hacia la diana visual como cuando la perseguían (Recuadro 28-2).

Robert Desimone y sus colaboradores determinaron los efectos de la atención en las células de V4 y de la corteza temporal inferior, presentando dos estímulos que caían dentro del campo receptivo de una célula. Los investigadores observaron que podían conectar o desconectar una neurona, dependiendo de que pidieran al mono que prestara atención a uno o al otro estímulo. El estímulo permaneció igual entre los experimentos; sólo se varió la atención del mono.

Como la atención implica la selección de un estímulo entre otros muchos, parece razonable aceptar que el efecto de la atención sobre la capacidad de respuesta de la célula aumentara con el número de estímulos presentados. En un experimento, se pidió al mono que centrara su atención en un estímulo dado, dentro de un grupo de 6 a 8 estímulos idénticos. Cuando el mono desvió la atención de uno a otro estímulo, se observó una alteración de las respuestas de la tercera parte de las neuronas de V4. Sin embargo, la actividad de estas mismas neuronas no se alteró gran cosa cuando el mono tuvo que elegir entre sólo dos estímulos idénticos. Además, al aumentar el número de estímulos, también lo hicieron las respuestas de las neuronas que intervienen en las primeras fases de las vías visuales en V2 y V1. A medida que crece la demanda de selección entre objetivos visuales, también aumenta el efecto relativo de la atención.

Cuando el foco de la atención es un objeto concreto en lugar de una localización, también se producen cambios en la actividad celular. En un grupo de experimentos, se instó a un mono para que seleccionara un objeto, o el color o la forma de un objeto, y a continuación se le pidió que seleccionara un objeto similar de entre un conjunto de objetos que se le presentaban de manera simultánea o en serie. Evidentemente, la presentación de un objeto semejante puede inducir una respuesta mayor que la del propio objeto original. En uno de estos experimentos, las células de V4 respondieron de forma más enérgica cuando el color del objeto correspondiente era el mismo que el del índice (Fig. 28-19). Durante la búsqueda de los estímulos similares, la actividad de las neuronas de la vía ventral y de la corteza temporal inferior mostró variaciones. En la vía dorsal, la actividad de las células de las áreas 7A, TSM y TM también sufrió cambios, sobre todo cuando se hicieron caer estímulos múltiples en el campo receptivo de una célula.

El problema de la integración en el sistema visual

Hemos visto que la información sobre el movimiento, la profundidad, la forma y el color se procesa en muchas

Recuadro 28-2. Corteza parietal y movimiento

La vía visual dorsal se extiende a la corteza parietal posterior que, como se sabe por las observaciones clínicas efectuadas en pacientes con lesiones parietales, interviene en la representación del mundo visual y en la planificación del movimiento. Estudios recientes de neuronas de la corteza parietal de los monos han revelado la existencia de varias zonas funcionalmente distintas, lo que podría justificar la variabilidad de los déficit que se producen como consecuencia de lesiones de la corteza parietal. La actividad de la mayor parte de estas zonas depende de la transición desde el procesamiento sensitivo a la generación del movimiento.

Las neuronas de una de estas subregiones, el área intraparietal lateral, se activan en relación con las sacudidas oculares (Capítulo 39). Estas neuronas se activan como respuesta al objetivo visual, antes de la sacudida hacia el objeto, y aumentan su actividad inmediatamente antes de que se produzca dicha sacudida, lo que indica que su actividad depende tanto del impulso aferente visual como del impulso eferente motor cerebral. Entre los acontecimientos sensitivos y motores, la actividad continua de estas neuronas depende de las condiciones en las cuales se producen las sacudidas, por ejemplo si se hacen en respuesta a un estímulo visual o para localizar un estímulo que se recuerda. Por tanto, aunque esta actividad neuronal está íntimamente relacionada con la transición entre la percepción sensitiva y los movimientos oculares, no depende sólo de la primera ni de los segundos.

Estas neuronas también reciben una información más completa que la puramente sensitiva y la puramente motora. Muchas de ellas responden de manera diferente al mismo estímulo visual, dependiendo de la orientación de los ojos y la cabeza en el espacio, lo que indica que, además del estímulo visual, reciben impulsos aferentes sobre la posición de los ojos. Estas neuronas podrían intervenir en el cambio de la trama de referencia en la que se procesa la información sensitiva (desde el ojo a la cabeza y al cuerpo; véase Recuadro 25-1) cambio imprescindible para controlar ciertos movimientos, como los de la mano para alcanzar un objeto. Existen pues, pruebas convincentes de que las neuronas parietales intervienen en la puesta de la información visual al servicio de los sistemas motores y en la compensación de la alteración de la visión resultante de estos movimientos.

áreas visuales distintas y se organiza en al menos dos vías corticales. ¿Cómo puede un procesamiento distribuido de esta forma terminar en percepciones cohesivas? Cuando vemos una pelota roja, combinamos en una percepción las sensaciones de color (rojo), forma (redonda) y solidez (pelota). También podemos combinar de la misma forma el rojo con una caja cuadrada, un tarro o una camisa. La combinación de los elementos posibles es tan grande que es improbable que exista alguna célula capaz de detectar una característica individual para cada grupo de combinaciones.

En lugar de ello y como se expone en este capítulo, los datos disponibles sugieren la existencia de un proceso constructivo mediante el cual se van creando imágenes visuales cada vez más complejas en centros de procesamiento superiores. ¿Existe una «vía final común» en la que se reúnan todos los elementos de una percepción compleja? o ¿se establece algún tipo de interacciones continuas entre las vías aferentes distribuidas con objeto de producir percepciones coherentes? Por el momento, no existe una respuesta satisfactoria al *problema de la construcción*, es decir a la forma en que el procesamiento de la información efectuado de forma independiente en distintas áreas corticales da origen a la consciencia de una experiencia coherente que está teniendo lugar.

Como se describe en el Capítulo 25, Anne Treisman y Bela Julesz demostraron de forma independiente que el proceso asociativo por el que las múltiples características de un objeto se reúnen en una percepción coherente requiere atención. Estos autores sugirieron que distintos mapas de características codifican diferentes propiedades durante una fase de la percepción previa a la atención y que la atención selecciona características específicas de estos distintos mapas y las enlaza (como se ilustra en la Fig. 25-15).

Una teoría relacionada del efecto de la atención sobre el problema de la ceguera fue presentada recientemente por John Reynolds y Robert Desimone. La base de la interpretación efectuada por estos autores fueron dos observaciones ya descritas en este capítulo: los campos receptivos de las neuronas son cada vez mayores a medida que ocupan lugares superiores en las vías visuales corticales y la atención a uno o varios estímulos que caen en uno de estos grandes campos receptivos aumenta la respuesta a ese estímulo. Los investigadores admitieron que la atención actúa aumentando la ventaja competitiva del estímulo que llega, de manera que el efecto de la atención consiste en reducir el tamaño efectivo del campo alrededor del estímulo aferente. De esta forma, en lugar de muchos estímulos de características distintas como el color y la forma, en el campo receptivo sólo se encuentra funcionalmente presente uno. Como el campo receptivo efectivo comprende entonces tan sólo un estímulo, todas sus características se mantienen eficazmente unidas.

Otro enfoque del problema de la integración es el propuesto por Charles Gray y Wolfgang Singer y por Reinhold Eckhorn y sus colaboradores. Estos autores observaron que cuando un objeto activa una población de neuronas en la corteza visual, estas neuronas tienden a oscilar y a activarse al unísono, y propusieron que estas oscilaciones indican una sincronía entre las células y que

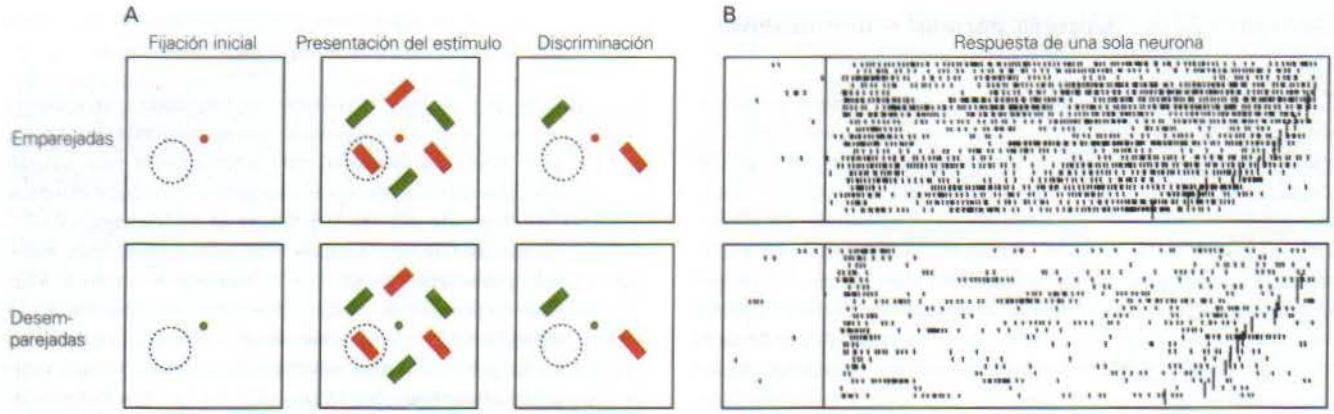


Figura 28-19. La atención selectiva modifica la respuesta de las neuronas V4 a un estímulo visual efectivo.

A. Se enseñó a un mono a que desviara su atención de un conjunto de estímulos a otro opuesto. Al comienzo de cada prueba (**fijación inicial**), se enseñó al mono a buscar un punto de fijación en una pantalla (la mancha en el cuadrado). En este punto del experimento se localizaba el campo receptivo de una célula V4 (**círculo discontinuo**). En cada prueba concreta, el punto de fijación fue rojo (**fila superior**) o verde (**fila inferior**). Se presentan los otros seis estímulos y uno de ellos incide sobre el campo receptivo de la célula (**presentación del estímulo**). El mono sabe, gracias a su entrenamiento previo, que se le pedirá que discrimine sólo los estímulos de color igual al del punto de fijación (los tres estímulos rojos de la fila superior o los tres verdes de la inferior). En el experimento se admite que lo que se pide al mono es que atienda a los tres estímulos adecuados. Si uno de ellos se encuentra dentro del campo receptivo de la célula, como sucede en las pruebas emparejadas (fila superior), es probable que el mono esté prestando atención al estímulo situado en su campo receptivo. Si los estímulos del mismo color que el del punto de fijación caen fuera del campo receptivo, como sucede en las pruebas desemparejadas (fila inferior), es probable que el mono preste atención al estímulo situado fuera del campo receptivo. Se compararon las respuestas de la neurona V4 a estas pruebas emparejadas y desemparejadas y se observó que el estímulo que caía en el campo receptivo de la célula era el mismo en ambas, de forma que sólo cambia el significado que ello tiene para el mono. En la última fase de la prueba (**discriminación**) sólo se presentaron dos estímulos y el mono, para obtener la recompensa, debió indicar si el estímulo emparejado estaba desviado a la derecha o a la izquierda.

B. Incremento de la respuesta al mismo estímulo visual que incide sobre el campo receptivo de una célula V4 durante las pruebas de emparejamiento (registro superior) y no emparejamiento (registro inferior). Cada línea representa una prueba sucesiva y cada mancha indica la descarga de la neurona. Cada pequeña marca vertical refleja la respuesta conductual del mono. Aunque las pruebas de emparejamiento y no emparejamiento se muestran por separado, se entremezclaron durante el experimento. (Tomado de Motter 1994.)

esta sincronía de activación mantendría unida la actividad de las células que responden a las distintas características del mismo objeto. Según este punto de vista, para combinar las características visuales (color, forma, movimiento) del mismo objeto, la sincronía debería abarcar a neuronas situadas en distintas áreas corticales.

Una solución muy distinta al problema de la integración fue la propuesta por Lance Optican, Barry Richmond y sus colaboradores, quienes observaron que las neuronas que se extienden a partir del núcleo geniculado lateral hasta la corteza temporal inferior llevan más información, si se considera el patrón temporal de sus descargas. En lugar de medir el número total de picos en un período determinado, midieron la distribución de los picos en ese mismo período y comprobaron que distintas características (es decir, forma, contraste, color) tendían a ser representadas por distintos patrones de respuesta de la misma célula. Propusieron que el patrón de descarga de cada célula transmite información acerca de las distintas características, lo que elimina el problema de la integración entre células que representarían, cada una, una característica distinta. Las células de áreas distintas transmitirían cierta información sobre diversas características del estímulo, pero las diferentes células portarían cantidades mayores o menores de información sobre cada característica.

Por tanto, aunque se han propuesto varias soluciones al problema de la integración, éste sigue siendo uno de los rompecabezas más importantes no resueltos en lo que se refiere al conocimiento de las bases neurobiológicas de la percepción.

Resumen

De forma muy similar al sistema sensitivo somático, el sistema visual consta de varias vías y no de una sola vía escalonada. Las vías M y P nacen en la retina, pasan por las capas magnocelulares y parvocelulares del núcleo geniculado lateral y se dirigen a la capa 4C de la corteza visual primaria (V1) desde donde conectan por vías paralelas que se extienden por la corteza cerebral. Una vía dorsal pasa desde V1 a las áreas TM y TSM y, desde allí, a la corteza parietal posterior. Otra vía ventral se extien-

de desde V1, pasa por V4 y llega a la corteza temporal inferior. Parece que en la vía parietal predominan las aferencias M, mientras que la vía temporal inferior depende tanto de las aferencias P como de las M.

Varios factores llevan a la conclusión de que estas vías tienen funciones distintas, tal como sucede con las submodalidades de la somatestesia: las conexiones anatómicas a lo largo de estas dos vías, las diferencias de actividad neuronal, los déficit del comportamiento secundarios a las lesiones de las áreas terminales de las vías, tanto en el hombre como en los monos, y la actividad detectada en el cerebro humano durante la realización de tareas que activan de forma diferencial las dos vías. Un punto de vista defiende que la vía dorsal o parietal posterior es la encargada de determinar el lugar donde se encuentra un objeto, mientras que la vía ventral o temporal inferior intervendría en el reconocimiento de lo que es el objeto. Otra teoría defiende que la vía dorsal conduce a la acción y la ventral, a la percepción. No obstante, todos coinciden en que la función de las dos vías es distinta.

Nos hemos centrado en los mecanismos neuronales que intervienen en la información sobre el movimiento y la profundidad en la vía parietal posterior dorsal, y en la percepción de la forma en la vía temporal inferior ventral. Las dos vías representan jerarquías del procesamiento visual que conducen a una mayor abstracción en niveles sucesivos. Las neuronas del área TM responden al movimiento de un estímulo con patrón, mientras que las células del área V1 sólo lo hacen al movimiento de los elementos de un patrón. Las neuronas de la corteza temoral inferior responden a una forma dada en cualquier posición dentro de grandes zonas del campo visual, mientras que las células simples de V1 sólo lo hacen cuando el borde se encuentra situado en una localización concreta dentro del campo. Además, las respuestas celulares a lo largo de las vías tienden a hacerse cada vez más dependientes del estímulo característico seleccionado por la atención. El efecto del recuerdo de un objeto en la búsqueda visual podría tener un efecto mayor en las respuestas de las neuronas de V4 y de la corteza temporal inferior que el estímulo presentado.

Aunque se han considerado por separado los procesos visuales que dirimen el movimiento, la profundidad y la forma, estas vías paralelas pueden no ser mutuamente excluyentes. Su actividad se combina en algunos procesos. Por ejemplo, es posible ver una forma aunque la única indicación sea el movimiento coherente de los componentes de la escena (considerada responsabilidad de la vía parietal). Del mismo modo, algunas células del área TM responden al movimiento de un borde definido sólo por el color (propiedad que debería ser conducida por la vía temporal inferior). Por tanto, tanto en el nivel de percepción como en el fisiológico, debe producirse un lenguaje cruzado entre las vías parietal posterior y temporal inferior, como se deduce también de la existencia de conexiones anatómicas entre ellas.

Conocemos el perfil de los pasos que da el cerebro para construir imágenes visuales complejas a partir de un patrón de luz y oscuridad que incide en la retina, el procesamiento inicial a lo largo de las vías M y P, y el posterior y más abstracto procesamiento en las vías parietal posterior dorsal y temporal inferior ventral. Sin embargo, estos pasos siguen siendo sólo un perfil. Aún hay que explorar muchas áreas de la corteza y apenas se empiezan a conocer detalles esenciales del procesamiento visual.

Robert H. Wurtz
Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J. 1997. Multiple representations of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movement. Ann Rev Neurosci 20:303-330.

Felleman DJ, Van Essen DC. 1991. Distributed hierarchical processing in primate cerebral cortex. Cereb Cortex 1:1-47.

Ferrera VP, Nealey TA, Maunsell JH. 1994. Responses in macaque visual area V4 following inactivation of the parvocellular and magnocellular LGN pathways. J Neurosci 14:2080-2088

Hubel DH. 1988. *Eye, Brain, and Vision.* New York: Scientific American Library.

Julesz B. 1971. *Foundations of Cyclopean Perception.* Chicago: University of Chicago Press.

Livingstone MS, Hubel DH. 1987. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement, and depth. J Neurosci 7:3416-3468.

Maunsell JH, Newsome WT. 1987. Visual processing in monkey extrastriate cortex. Annu Rev Neurosci 10:363-401.

Merigan WH, Maunsell JH. 1993. How parallel are the primate visual pathways? Annu Rev Neurosci 16:369-402.

Miyashita Y. 1993. Inferior temporal cortex: where visual perception meets memory. Annu Rev Neurosci 16:245-263.

Poggio GF. 1995. Mechanisms of stereopsis in monkey visual cortex. Cereb Cortex 3:193-204.

Salzman CD, Britten KH, Newsome WT. 1990. Cortical microstimulation influences perceptual judgements of motion direction. Nature 346:174-177.

Singer W, Gray CM. 1995. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. Annu Rev Neurosci 18:555-586.

Stoner GR, Albright TD. 1993. Image segmentation cues in motion processing: implications for modularity in vision. J Cogn Neurosci 5:129-149.

Tanaka K. 1996. Inferotemporal cortex and object vision. Annu Rev Neurosci 19:109-139.

Referencias

Albright TD, Desimone R, Gross CG. 1984. Columnar organization of directionally selective cells in visual area MT of the macaque. J Neurophysiol 51:16-31.

Baizer JS, Ungerleider LG, Desimone R. 1991. Organization of visual inputs to the inferior temporal and posterior parietal cortex in macaques. J Neurosci 11:168-190.

Baker CL, Hess RF, Zihl J. 1991. Residual motion perception in a «motion-blind» patient, assessed with limited-lifetimerandom dot stimuli. J Neurosci 11:454-461.

Barlow HB, Blakemore C, Pettigrew JD. 1967. The neural mechanism of binocular depth discrimination. J Physiol (Lond) 193:327-342.

Brewster D. 1856. *The Stereoscope, Its History, Theory and Construction.* London: John Murray.

Bishop PO, Pettigrew JD. 1986. Neural mechanisms of binocular vision. Vision Res 26:1587-1600.

Britten KH, Shadlen MN, Newsome WT, Movshon JA. 1992. The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. J Neurosci 12:4745-4765.

Busettini C, Masson GS, Miles FA. 1996. A role for stereoscopic depth cues in the rapid visual stabilization of the eyes. Nature 380:342-345.

Desimone R, Wessinger M, Thomas L, Schneider W. 1990. Attentional control of visual perception: cortical and subcortical mechanisms. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 55:963-971.

DeYoe EA, Felleman DJ, Van Essen DC, McClendon E. 1994. Multiple processing streams in occipitotemporal visual cortex. Nature 371:151-154.

Duffy CJ, Wurtz RH. 1995. Response of monkey MST neurons to optic flow stimuli with shifted centers of motion. J Neurosci 15:5192-5208.

Duhamel J-R, Colby CL, Golberg ME. 1992. The updating of the represention of visual space in parietal cortex by intended eye movements. Science 255:90-92.

Dürsteler MR, Wurtz RH, Newsome WT. 1987. Directional pursuit deficit following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. J Neurophysiol 57:1262-1287.

Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, Reitboeck HJ. 1988. Coherent oscillations: a mechanism for feature linking in the visual cortex. Biol Cybern 60:121-130.

Escher MC. 1971. *The Graphic Work of M. C. Escher.* New rev. and exp. ed. New York: Ballantine Books.

Fox JC, Holmes G. 1926. Optic nystagmus and its value in the localization of cerebral lesions. Brain 49:333-371.

Gibson JJ. 1950. *The Perception of the Visual World.* Boston: Houghton Mifflin.

Graziano M, Andersen R, Snowden R. 1994. Tuning of MST neurons to spiral motions. J Neurosci 14:54-56.

Haenny PE, Maunsell JH, Schiller PH. 1988. State dependent activity in monkey visual cortex II. Retinal and extraretinal factors in V4. Exp Brain Res 69:245-259.

Hasselmo ME, Rolls ET, Baylis GC. 1989. The role of expression and identity in face-selective response of neurons in the temporal visual cortex of the monkey. Behav Brain Res 32:203-218.

Heywood CA, Cowey A, Newcombe F. 1994. On the role of parvocellular (P) and magnocellular (M) pathways in cerebral achromatopsia. Brain 117:245-254.

Heywood CA, Gadotti A, Cowey A. 1992. Cortical area V4 and its role in the perception of color. J Neurosci 12:4056-4065.

Hochberg JE. 1978. *Perception,* 2nd ed. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall.

Horton JC. 1984. Cytochrome oxidase patches: a new cytoarchitectonic feature of monkey visual cortex. Philos Trans R Soc Lond B 304:199-253.

Julesz B. 1986. Stereoscopic vision. Vision Res 26:1601-1612.

Kobatake E, Tanaka K. 1994. Neuronal selectivities to complex object features in the ventral visual pathway of the macaque cerebral cortex. J Neurophys 71:856-867.

Komatsu H, Ideura Y. 1993. Relationships between color, shape, and pattern selectivities of neurons in the inferior temporal cortex of the monkey. J Neurophysiol 70:677-694.

Lueschow A, Miller EK, Desimone R. 1994. Inferior temporal mechanisms for invariant object recognition. Cereb Cortex 4:523-531.

Malpeli JG, Schiller PH, Colby CL. 1981. Response properties of single cells in monkey striate cortex during reversible inactivation of individual lateral geniculate laminae. J Neurophysiol 46:1102-1119.

Maunsell JH, Nealey TA, DePriest DD. 1990. Magnocellular and parvocellular contributions to responses in the middle temporal visual area (MT) of the macaque monkey. J Neurosci 10:3323-3334.

Maunsell JH, Sclar G, Nealey TA, DePriest DD. 1991 Extraretinal representations in area V4 in the macaque monkey. Vis Neurosci 7:561-573.

McClurkin JW, Zarbock JA, Optican LM. 1994. Temporal codes for colors, patterns, and memories. In: A Peters, KS Rockland (eds). *Cerebral Cortex.* Vol. 10, *Primary Visual Cortex in Primates,* pp. 443-467. New York: Plenum.

Moran J, Desimone R. 1985. Selective attention gates visual processing in the extra striate cortex. Science 229:782-784.

Morrow MJ, Sharpe JA. 1993. Retinotopic and directional deficits of smooth pursuit initiation after posterior cerebral hemispheric lesions. Neurology 43:595-603.

Motter BC. 1993. Focal attention produces spatially selective processing in visual cortical areas Vl, V2, and V4 in the presence of competing stimuli. J Neurophys 70:909-919.

Motter BC. 1994. Neural correlates of attentive selection for color or luminance in extrastriate area V4. J Neurosci 14:2178-2189.

Movshon JA. 1990. Visual processing of moving images. In: H Barlow, C Blakemore, M Weston-Smith (eds). *Images and Understanding: Thoughts About Images; Ideas About Understanding,* pp. 122-137. New York: Cambridge Univ. Press.

Movshon JA, Adelson EH, Gizzi MS, Newsome WT. 1985. The analysis of moving visual patterns. In: C Chagas, R Gattass, C Gross (eds). *Pattern Recognition Mechanisms,* pp. 117-151. New York: Springer-Verlag.

Nealey TA, Maunsell JH. 1994. Magnocellular and parvocellular contributions to the responses of neurons in macaque striate cortex. J Neurosci 14:2069-2079.

Newsome WT, Pare EB. 1988. A selective impairment of motion perception following lesions of the middle temporal visual area (MT). J Neurosci 8:2201-2211.

Ohzawa I, DeAngelis GC, Freeman RD. 1996. Encoding of binocular disparity by simple cells in the cat's visual cortex. J Neurophysiol 75: 1779-1805.

Optican LM, Richmond BJ. 1987. Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate inferior temporal cortex. III. Information theoretic analysis. J Neurophysiol 57:162-178.

Perrett DI, Mistlin AJ, Chitty AJ. 1987. Visual neurones responsive to faces. Trends Neurosci 10:358-364.

Poggio GF. 1989. Neural responses serving stereopsis in the visual cortex of the alert macaque monkey: position-disparity and image-correlation. In: JS Lund (ed). *Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies*, pp. 226-241. New York: Oxford Univ. Press.

Reynolds JH, Desimone R. 1999. The role of neural mechanisms of attention in solving the binding problem. Neuron: In press.

Roy J-P, Komatsu H, Wurtz RH. 1992. Disparity sensitivity of neurons in monkey extrastriate area MST. J Neurosci 12:2478-2492.

Salzman CD, Murasugi CM, Britten KH, Newsome WT. 1992. Microstimulation in visual area MT: effects on direction discrimination performance. J Neurosci 12:2331-2355.

Salzman CD, Newsome WT. 1994. Neural mechanisms for forming a perceptual decision. Science 264:231-237.

Tootell RB, Hamilton SL. 1989. Functional anatomy of the second visual area (V2) in the macaque. J Neurosci 9:2620-2644.

Treisman A. 1986. Features and objects in visual processing. Sci Am 255(5):114B-125.

Treue S, Maunsell JH. 1996. Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. Nature 382:539-541.

Ullman S. 1986. Artificial intelligence and the brain: computational studies of the visual system. Annu Rev Neurosci 9:1-26.

Von der Heydt R, Peterhans E. 1989. Mechanisms of contour perception in monkey visual cortex. 1. Lines of pattern discontinuity. J Neurosci 9:1731-1748.

Von der Heydt R, Peterhans E, Baumgartner G. 1984. Illusory contours and cortical neuron responses. Science 224:1260-1262.

Wong-Riley MTT, Carrol EW. 1984. Quantitative light and electron microscopic analysis of cytochrome oxidase-rich zones in VII prestriate cortex of the squirrel monkey. J Comp Neurol 222:18-37.

Wurtz RH, Goldberg ME, Robinson DL. 1982. Brain mechanisms of visual attention. Sci Am 246(6):124-135.

Yoshioka AT, Levitt JB, Lund JS. 1994. Independence and merger of thalamocortical channels within macaque monkey primary visual cortex: anatomy of interlaminar projections. Vis Neurosci 11:467-489.

Zeki SM. 1976. The functional organization of projections from striate to prestriate visual cortex in the rhesus monkey. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 40:591-600.

Zeki S, Shipp S. 1988. The functional logic of cortical connections. Nature 355:311-317.

Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. 1991. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. J Neurosci 11:641-649.

Zihl J, von Cramon D, Mai N, Schmid C. 1991. Disturbance of movement vision after bilateral posterior brain damage. Further evidence and follow-up observations. Brain 114:2235-2252.

29

Visión del color

La visión del color capta propiedades de las superficies

La visión del color requiere al menos dos tipos de fotorreceptores de distinta sensibilidad espectral

Los sistemas de tres conos de la retina humana responden a distintas partes del espectro visible

Las señales procedentes de los conos son transformadas al principio de la vía visual

Las señales son transformadas de nuevo en la corteza visual primaria

- La corteza contiene más de tres canales cromáticos
- Las neuronas de la corteza visual primaria no corresponden a las distintas clases de color

Las señales referentes al color se transportan hasta el lóbulo temporal

La acromatopsia puede ser congénita o adquirida

- Las anomalías congénitas adoptan varias formas
- Los defectos adquiridos se deben a enfermedades o lesiones

Resumen

EL COLOR ENRIQUECE NUESTRA EXPERIENCIA VISUAL y nos permite discernir objetos y patrones que, de otra manera, no podríamos ver. Para apreciar este enriquecimiento sólo necesitamos comparar una fotografía en color con otra en blanco y negro de la misma escena (Fig. 29-1). En la imagen en blanco y negro, los detalles aparecen representados por las diferencias de luz y oscuridad. Los detalles son más fáciles de distinguir, pero la imagen carece de la riqueza y estructura global de la imagen a todo color.

La visión del color añade un elemento distintivo e importante a la simple percepción de la luminosidad que ya consideramos en los Capítulos 26 y 27. No obstante, la visión del color es un mal sustituto de la visión de la luminosidad, lo que puede apreciarse considerando un cuadro en el que se han eliminado las variaciones de luminosidad y dejado sólo las variaciones de color (Fig. 29-1C). En este caso, la definición de los objetos es escasa y la estructura de la escena resulta oscura. Para que las variaciones de color adquieran sentido necesitamos información sobre las variaciones de la luminosidad, y para comprender la visión de los colores hemos de considerarla en el contexto más amplio de los objetos percibidos.

El color es una experiencia subjetiva ligada a la composición espectral de la luz que llega al ojo. La luz visible por el ojo humano sólo ocupa una pequeña parte del espectro electromagnético, cubriendo las longitudes de onda comprendidas entre 400 y 700 nm. (El ojo es mucho más sensible en la parte media de este intervalo que en sus límites, por lo que las luces de longitud de onda muy corta o muy larga parecen crepusculares). La luz de una longitud de onda única tiene un color característico (Fig. 29-2); las mezclas de luces de distintas longitudes de onda se ven con una rica gama de colores. Por ejemplo, el morado se debe a la mezcla de longitudes de ondas cortas y largas y el blanco resulta de la mezcla de todas las longitudes de onda.

Sin embargo, el color de un objeto no sólo depende de la composición espectral de la luz que forma su imagen en la retina. El contexto también es importante, de forma que el aspecto de un objeto puede cambiar por un simple cambio de la composición espectral del fondo sobre el que se ve, como lo demuestra la Figura 29-3. Al mismo tiempo, un objeto puede retener su color a pesar de las grandes variaciones que pueden producirse en la composición de la luz que refleja. Por ejemplo, un limón pa-

A Imagen a todo color

B Sólo blanco y negro

C Sólo color

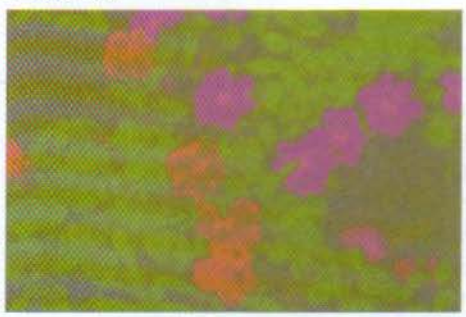


Figura 29-1. La visión del color enriquece la percepción visual pero no ayuda mucho a la detección del detalle espacial. (Imágenes cortesía de K. R. Gegenfurtner.)

A. Una imagen normal a todo color contiene información sobre las variaciones de la luminosidad y el color.

B. Una imagen acromática capta las variaciones de luminosidad de la escena y se forma por la ponderación de la energía de la luz reflejada por la sensibilidad espectral global del ojo. En este tipo de imagen es fácil apreciar el detalle espacial.

C. Una imagen puramente cromática no contiene información sobre las variaciones de luminosidad de la escena y sólo contiene información sobre el tono y la saturación. El detalle espacial es difícil de discernir.

rece amarillo tanto visto bajo la luz del sol (que es blanquecina) como bajo una lámpara con filamento de tungsteno (que es rojiza) o bajo una luz fluorescente (azulada).

En este capítulo se describe en primer lugar la forma en que la luz se refleja en las superficies y cómo el sistema visual analiza la composición espectral de esa luz mediante tres sistemas de conos diferentes. A continuación, se examina la forma en que el sistema nervioso procesa esta información en la retina y en la corteza visual.

La visión del color capta propiedades de las superficies

La mayor parte del color que vemos procede de la luz reflejada por las superficies de los objetos. Estas superficies reflejan la luz de varias formas: por ejemplo, la piel brillante de una manzana contiene un pigmento que le proporciona un color verdoso o rojizo característico. También muestra reflejos brillantes que revelan el color de la luz que incide sobre ella. Estos reflejos, o *reflexiones especulares*, dependen de la lisura de la superficie y, aunque son característicos de algunos objetos, suelen ser menos distintivos que la reflexión producida por la pigmentación superficial. Aquí consideraremos este último tipo de reflexión.

Las superficies pueden diferenciarse según la *proporción* de luz incidente que reflejan (las oscuras reflejan menos luz que las claras) y según la *composición espectral* de la luz reflejada. Estas propiedades pueden describirse como una *función reflectante*, que especifica la fracción de la luz incidente que refleja la superficie para cada longitud de onda (Fig. 29-4). La función de reflectancia es un atributo estable y distintivo (no cambia con la composición de la luz espectral ni con la intensidad de la luz que incide sobre la superficie) y puede proporcionar una forma física del objeto. Para distinguir una superficie con fiabilidad, el sistema visual debe diferenciar sus funciones de reflectancia.

Como veremos, captar la función de reflectancia no es una tarea fácil y se puede complicar según las circunstancias en las cuales se ven normalmente los objetos. La información disponible sobre la función de reflectancia de la superficie está contenida en la distribución espectral de la luz que refleja esa superficie, pero esta distribución espectral depende tanto de la función de reflectancia de la superficie como de la distribución espectral de la energía de la luz que ilumina dicha superficie. La Figura 29-5 ilustra hasta qué punto puede ser engorroso este problema. No obstante, el sistema visual administra tan bien esta complejidad, que a menudo no somos conscientes de las grandes variaciones que experimenta la composición de la luz reflejada por un objeto en las distintas condiciones de iluminación, sino que más bien nos parece que el color del objeto permanece constante.

La visión del color requiere al menos dos tipos de fotorreceptores de distinta sensibilidad espectral

La visión del color depende de los fotorreceptores de tipo cono. Cada cono contiene retinal, un pigmento fotosensible que, al igual que la rodopsina de los bastones,

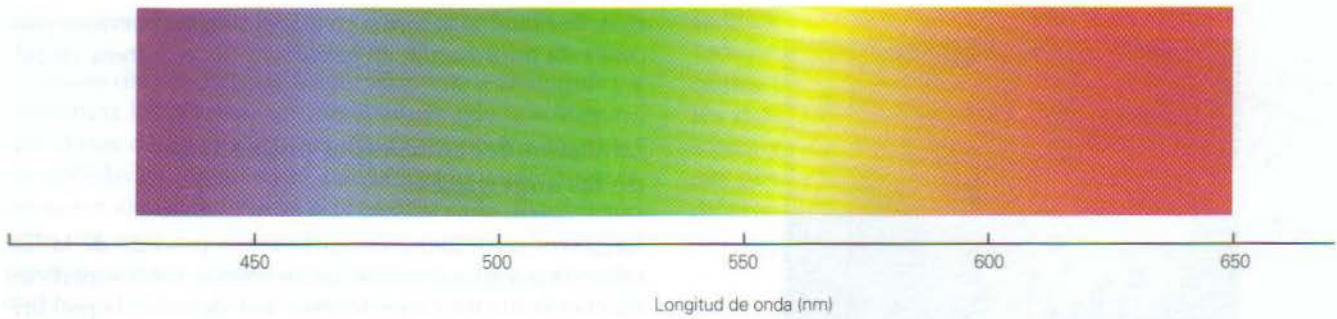


Figura 29-2. El espectro visible. El espectro visible es una pequeña parte del espectro electromagnético y cubre las longitudes de onda entre 400 y 700 nm. Las luces de distintas longitudes de onda tienen colores distintos. La luz procedente de una estrecha banda de longitudes de onda se denomina *monocromática*. Estas luces monocromáticas son raras en la naturaleza.

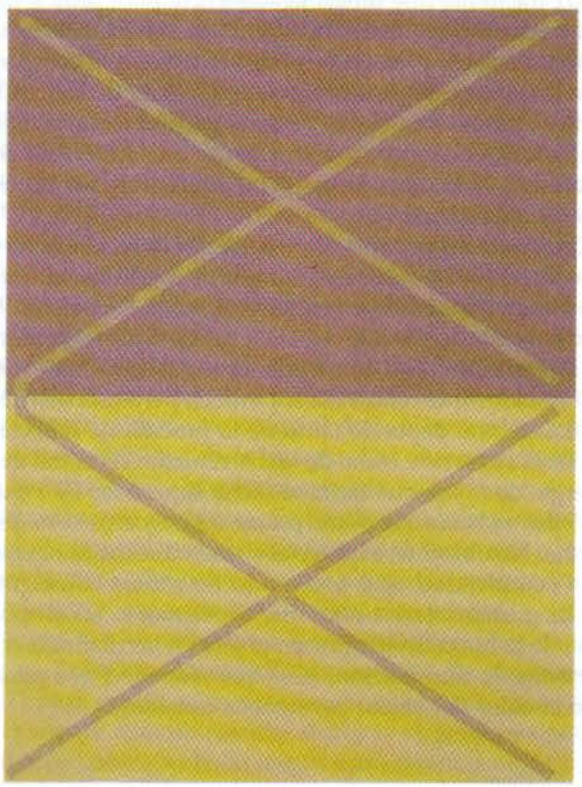


Figura 29-3. El contexto influye en la apariencia del color. Las aspas de las dos partes de la figura están pintadas con la misma tinta (lo que puede confirmarse mirando el punto donde se unen a la izquierda) pero parecen distintas porque se encuentran sobre fondos diferentes. El color percibido del aspa tiende hacia el complementario del color del fondo. (Tomado de Albers 1975.)

está formado por la proteína opsina y la sustancia sensible a la luz 11-*cis* retinal.

La absorción de la luz desencadena la isomerización de la porción de retinal que la absorbe y que pasa de 11-*cis* a holo-*trans* (véase el Capítulo 26). El resultado final es la hiperpolarización de la membrana celular. La absorción de un fotón produce siempre la misma respuesta eléctrica, sea cual sea su longitud de onda, por lo que el cono individual no transmite información sobre la longitud de onda del estímulo luminoso. Sin embargo, los conos responden de manera preferente a longitudes de onda determinadas: lo que varía con la longitud de onda no es la forma de la respuesta eléctrica, sino la *probabilidad* de que el fotón sea absorbido.

A partir de la respuesta de un cono determinado, el sistema nervioso no puede determinar si aquél fue iluminado con una luz débil de una longitud de onda a la que es sensible o con una luz más intensa, de una longitud de onda a la que es menos sensible, o incluso con una combinación de luces de longitudes de onda distintas. Si sólo tuviéramos un tipo de conos (como les sucede a algunas personas aunque es poco frecuente), no podríamos experimentar el color. Por tanto, la visión del color requiere al menos dos conjuntos de fotorreceptores con sensibilidades espectrales distintas.

Un sistema de dos receptores o *dicromático* generaría dos señales distintas para cada longitud de onda. Al comparar estas dos señales, el cerebro podría distinguir luces de longitudes de onda distintas. Por ejemplo, si un objeto reflejara principalmente una luz de longitud de onda larga, la respuesta del sistema de conos sensible a longitudes de onda largas sería más potente que la respuesta del otro sistema y los centros superiores de procesamiento podrían interpretar el objeto como rojo o amarillo. Si el objeto reflejara principalmente longitudes de onda más cortas, despertaría una respuesta más potente en el sistema de longitud de onda corta y el objeto aparecería azul. Los objetos que reflejan por igual todas las longitudes de onda se perciben como sin color (negro, gris o blanco, dependiendo de la iluminación del fondo sobre el que se ven).

Un sistema de dos conos nunca confundirá la luz de una longitud de onda con las luces de cualquier otra longitud de onda única. Sin embargo, la luz reflejada por las superficies reales del mundo que nos rodea rara vez está

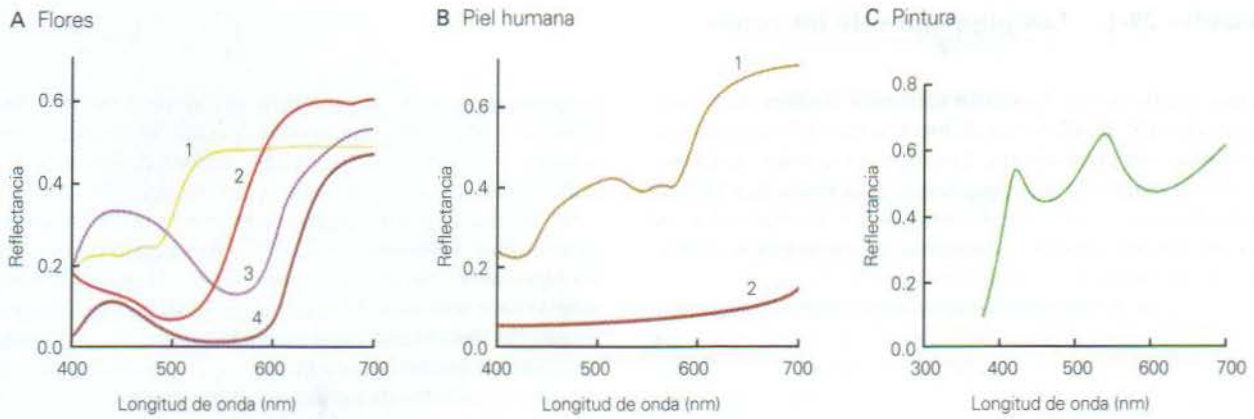


Figura 29-4. La función de reflectancia de la superficie de un objeto describe la fracción de la luz incidente que es reflejada por su superficie para cada longitud de onda. Una reflectancia de 1 significa que toda la luz se refleja. Las funciones de reflectancia de los pigmentos de las superficies naturales suelen variar de forma lenta y continua a lo largo del espectro visible, mientras que los pigmentos sintéticos suelen tener una estructura más compleja.

A. Funciones de reflectancia de la superficie de las flores. (**1**) El gladiolo amarillo pálido refleja poca luz de longitud de onda corta pero refleja de manera muy uniforme la luz de longitud de onda superior a 520 nm. (**2**) El gladiolo naranja fuerte refleja sobre todo luces de longitudes de onda superiores a 580 nm. (**3**) La rosa de Sharon de color violeta pálido refleja luces de longitudes de onda cortas y largas, pero no de la parte media del espectro (la zona verde-amarilla). (**4**) El gladiolo de color vino refleja luces de longitudes de onda larga y alguna de longitud de onda corta. (Tomado de Evans 1948.)

B. Funciones de reflectancia de la superficie de la piel humana: (**1**) piel blanca; (**2**) piel negra. (Tomado de Evans 1948, a su vez de Edwards y Duntley, 1939.)

C. Función de reflectancia de la superficie de la pintura de esmalte verde claro. Las funciones de reflectancia de la superficie de los pigmentos sintéticos suelen variar en sus longitudes de onda de forma menos continua que las de las superficies naturales. (Tomado de Wyszecki y Stiles 1982.)

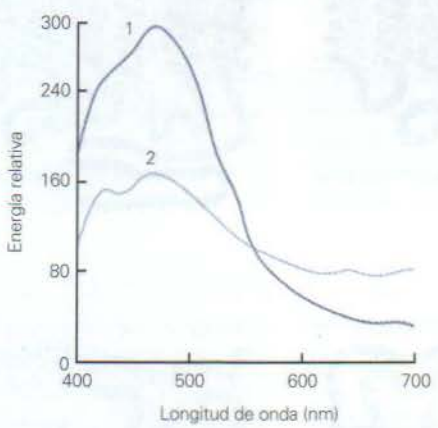


Figura 29-5. La luz reflejada por una superficie depende tanto de la función de reflectancia de la superficie del objeto como de la composición espectral de la fuente de iluminación. El gráfico muestra la composición espectral de la luz reflejada por la superficie de un vaso azul iluminado por la luz solar directa (**1**) y por un cielo uniformemente nublado (**2**). Las distintas fases de la luz diurna producen un cambio sustancial de la distribución de la luz reflejada por la superficie del objeto. (Tomado de Evans 1948.)

formada por una longitud de onda única; por el contrario, lo habitual es que se caracterice por una distribución continua de longitudes de onda (Fig. 29-4). El sistema visual dicromático debería representar esta mezcla con sólo dos señales procedentes de los fotones atrapados por las dos clases de conos. Muchas mezclas de longitudes de onda físicamente distintas podrían generar dos señales idénticas, por lo que superficies que reflejan la luz de forma muy distinta podrían aparecer del mismo color.

Un sistema que utilice más de dos tipos de conos generará más señales para describir las superficies y asignará el mismo color aparente a menos superficies físicamente distintas. El sistema visual humano normal utiliza *tres* sistemas de conos para representar las propiedades espectrales de las superficies. Como se verá más adelante, algunas personas tienen menos tipos de conos, por lo que a menudo confunden superficies que las personas con tres tipos de conos distinguen con facilidad.

Los sistemas de tres conos de la retina humana responden a distintas partes del espectro visible

La idea de que la visión del color del ser humano depende de tres mecanismos con amplias sensibilidades espectrales, cada uno de ellos con mayor capacidad de respuesta a una parte distinta del espectro visible, fue propuesta a comienzos del siglo XIX por Thomas Young. Actualmente sabemos que estos mecanismos corresponden a tres clases distintas de conos, cada una de ellas con un fotopigmento diferente (Recuadro 29-1) que les pro-

Recuadro 29-1. Los pigmentos de los conos

Los tres pigmentos de los conos contienen opsinas diferentes. Las tres opsinas son proteínas de membrana con 7 regiones que se extienden por la membrana. Los pigmentos de los conos pertenecen a la familia de genes que codifican la rodopsina, las bacteriorrodopsinas y los fotopigmentos de los invertebrados, así como diversos receptores de transmisores que también interactúan con las proteínas G (véase el Capítulo 13).

Los genes de los tres tipos de opsinas de los conos son similares entre sí y respecto al gen de la rodopsina, lo que indica que los cuatro evolucionaron a partir de un precursor común mediante duplicación y divergencia. La comparación de la secuencia de aminoácidos (Fig. 29-6) indica que el gen del pigmento del cono S (para longitudes de onda cortas) fue el primero en surgir a partir del gen de los bastones. Parece que este gen dio origen después a un solo gen para un pigmento de cono de longitud de onda corta, organización que aún se encuentra en los actuales monos del Nuevo Mundo, muchos de los cuales a menudo tienen sólo dos pigmentos para el color.

Se cree que el gen del pigmento para la longitud de onda larga se duplicó y diferenció para dar origen a distintos genes para los pigmentos L (longitud de onda larga) y M (longitud de onda media) hace sólo unos 30 millones de años, después de que los monos del Viejo Mundo (que tienen tres pigmentos) se hubieran separado de los del Nuevo Mundo (que a menudo sólo tienen dos). Los productos de los genes L y M están íntimamente relacionados, con una identidad del 90% entre sus secuencias de aminoácidos (véase la Fig. 29-13).

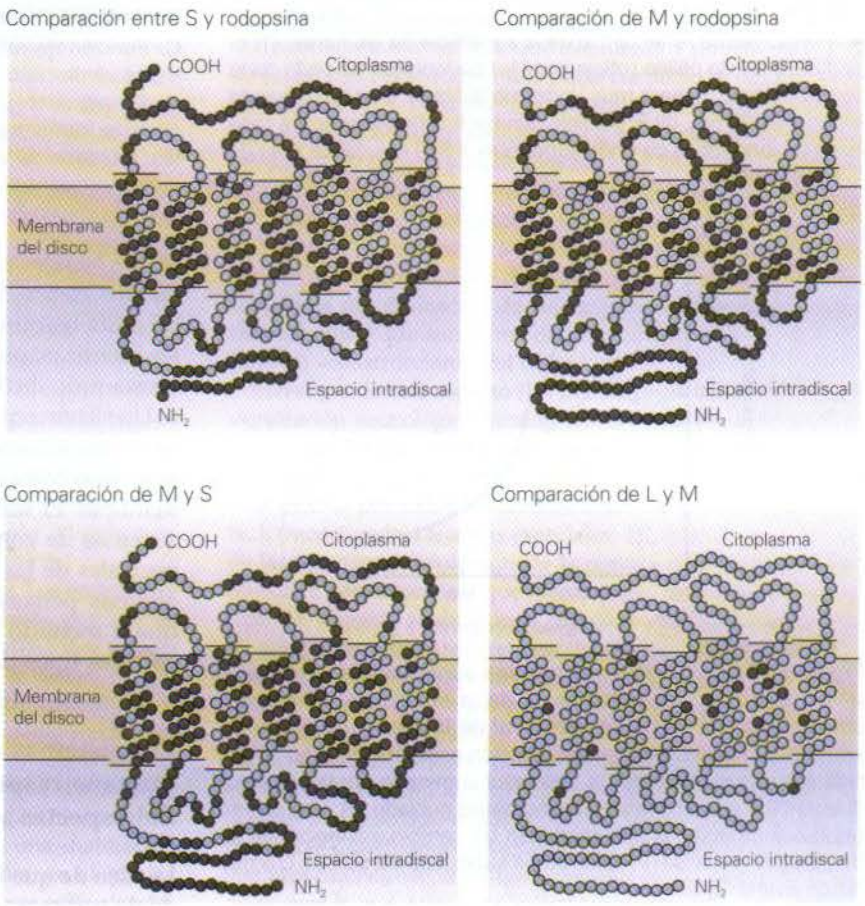


Figura 29-6. Comparaciones de las secuencias de aminoácidos de pares seleccionados de fotopigmentos de los bastones y de los conos L, M y S. Los **círculos azules** representan el mismo aminoácido; los **círculos negros** corresponden a aminoácidos distintos.

porciona una sensibilidad espectral diferente. Un tipo de conos, los conos S, contiene un pigmento sensible sobre todo a las longitudes de onda *cortas* del espectro visible. Otro tipo, los conos M, es selectivo para las longitudes de onda *medias* y el tercer tipo, los conos L, responde mejor a las longitudes de onda *largas*. Mediciones recientes demuestran que el pigmento S presenta su mayor absorción alrededor de los 420 nm, el pigmento M lo hace alrededor de los 530 nm y el pigmento L, alrededor de los 560 nm (Fig. 29-7).

Ya dijimos que el uso de tan sólo dos valores para representar una función de reflectancia espectral continua puede dar lugar a descripciones ambiguas ¿Hasta qué punto supera esta dificultad el uso de tres valores? La respuesta depende de las particularidades de las superficies y de las características de los sistemas de conos que hacen el muestreo.

Las funciones de reflectancia de la mayoría de las superficies naturales varían de forma relativamente continua y lenta con las longitudes de onda (véase la Fig. 29-4A, B). La curva que describe la reflectancia de la superficie puede trazarse a partir de un número pequeño de curvas subyacentes más simples que pueden considerarse como constituyentes elementales comunes a todas las funciones de reflectancia. La Figura 29-8 muestra un grupo de tres de estas curvas. Sumando estas tres curvas fundamentales reunidas en las proporciones adecuadas, puede sintetizarse muy bien la función de reflectancia de una superficie real; si se añadieran aún más curvas fundamentales, podría hacerse aún mejor, aunque cada curva adicional contribuiría progresivamente con menos información sobre la estructura de la función de reflectancia completa.

Por tanto, un sistema visual con algunos mecanismos sensores (quizá dos o tres) y sensibilidades espectrales que permitieran al sistema representar las curvas *subyacentes* con exactitud podría hacer un buen trabajo representando el abanico de funciones de reflectancia espectral de las superficies naturales. Lawrence Maloney demostró que tres mecanismos con las sensibilidades espectrales de los conos humanos pueden llevar a cabo muy bien esta tarea. Parece, pues, que las capacidades de sensibilidad espectral del ojo humano están razonablemente bien adaptadas a las demandas que impone la distinción de las superficies naturales.

Aunque el sistema visual humano no suele confundir las distribuciones de la luz reflejadas por distintas superficies *naturales*, una representación con tres valores deja abierta la posibilidad de que los medios artificiales puedan confundir el sistema. Este hecho se explota en los sistemas de reproducción del color para obtener una gama de colores a partir de un pequeño número de fuentes primarias. Por ejemplo, en la televisión en color, cada punto de la imagen sintetiza una amplia gama de colores y luminosidades mediante variaciones de intensidad que excitan los tres filamentos existentes en el tubo: uno que emite luz de longitud de onda larga, otro que emite luz de longitud de onda media y otro que emite luz de longitud de onda corta (Fig. 29-9).

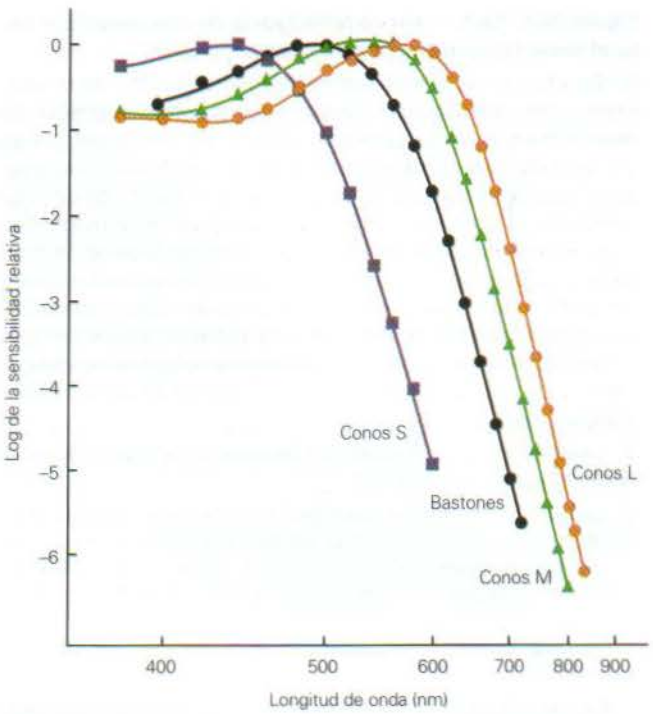


Figura 29-7. Sensibilidades espectrales de las tres clases de conos y bastones. La sensibilidad varía a lo largo de una amplia gama, representada en una escala logarítmica. Las distintas clases de fotorreceptores son sensibles a intervalos amplios y superpuestos de longitudes de onda. Los bastones no contribuyen normalmente a la visión de la luz diurna. (Tomado de Schnapf y cols. 1988.)

Las señales procedentes de los conos son transformadas al principio de la vía visual

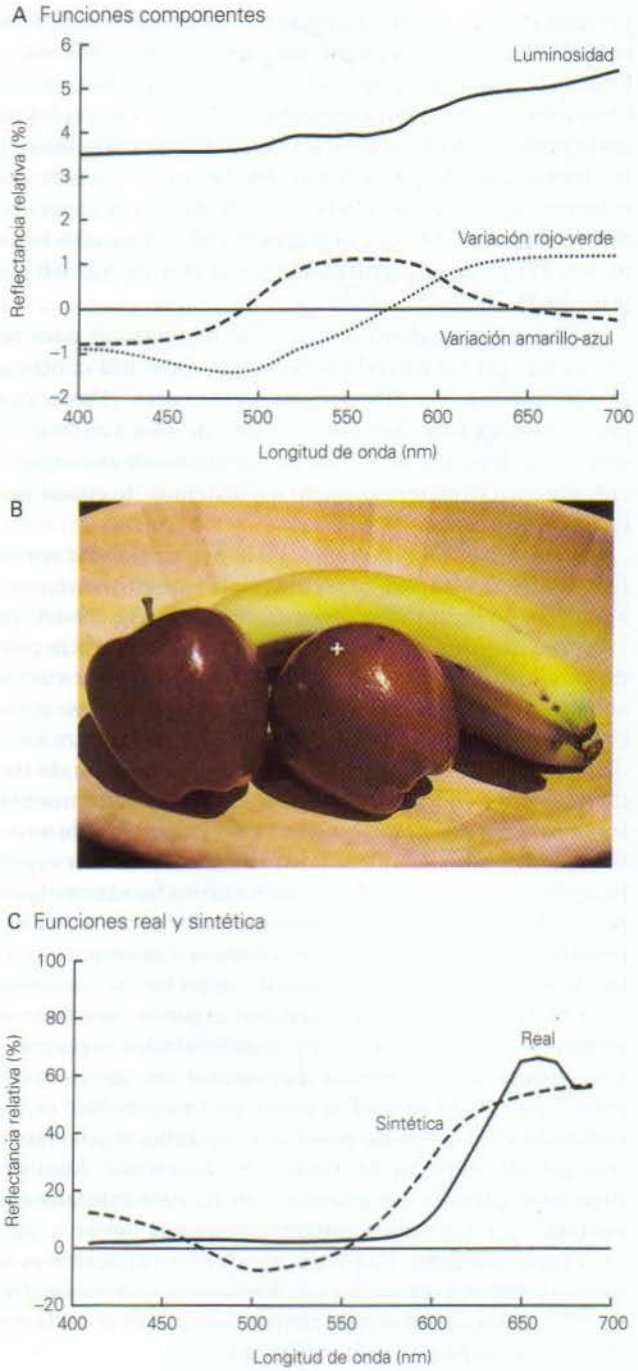
Aunque los tres tipos de conos pueden captar y representar las reflectancias de las superficies naturales, el transporte de la información no sería eficiente en un sistema en el que cada tipo de cono estuviera conectado a una vía nerviosa propia y distinta. Esto es fácil de comprender si consideramos las señales que salen de los conos L y M expuestos a los tipos de distribuciones espectrales que caracterizan las muestras de flores y de piel representados en la Figura 29-4. Como las funciones de reflectancia varían lentamente a través del espectro y las sensibilidades espectrales de los conos L y M son similares a lo largo de una amplia región espectral, estas clases de conos generan señales muy correlacionadas cuando absorben la luz procedente de superficies naturales. La correlación entre estas señales y las de los conos S es menor, pero aún así sigue siendo sustancial.

Figura 29-8. La función de reflectancia de una superficie natural tiene funciones componentes.

A. Tres funciones componentes, cuando se reúnen en proporciones adecuadas, suministran la mejor descripción posible de tres variables de las funciones de reflectancia de la superficie de una gran cantidad de objetos naturales. En sentido amplio, puede considerarse que una curva representa la dimensión de la luminosidad de la imagen; otras dos curvas pueden corresponden a las representaciones de las dimensiones de la variación rojo-verde y amarillo-azul. Estas tres funciones componentes justifican el 99 % de la varianza de las funciones de reflectancia de las superficies naturales estudiadas. La adaptación puede ser casi perfecta cuando se utilizan tres funciones componentes adicionales (lo que suma un conjunto de 6). (Tomado de Cohen 1964 y Maloney 1986.)

B. La reflectancia de la superficie de una manzana se midió en el punto marcado con una cruz.

C. La función de reflectancia superficial real de la manzana puede representarse de forma muy aproximada por la curva que mejor se adapta (línea discontinua) y que puede sintetizarse reuniendo en proporciones adecuadas las tres curvas fijas de A.



La vía visual podría transmitir una información más eficiente si se eliminaran primero las señales de las partes compartidas por los conos. La forma más sencilla de hacerlo consiste en transmitir las diferencias entre las señales. La mejor transformación sería la que proporcionara, a partir de los tipos de estímulos visuales que alcanzan normalmente los ojos, la menor correlación entre las señales de las tres vías. Dadas la composición espectral de la luz que penetra en el ojo y las sensibilidades espectrales de los fotorreceptores de tipo cono, las mejores transformaciones son las siguientes:

La suma de las señales procedentes de las tres clases de conos (L + M + S).

La diferencia entre las señales de los conos L y M (L – M).

La diferencia entre las señales de los conos S y algunas señales combinadas de los conos L y M (S – LM).

Los mecanismos que transformaran de esta forma las señales de los conos tendrían unas sensibilidades espectrales parecidas, *grosso modo*, a las mostradas en la Figura 29-10. Este resultado es muy importante, ya que proporciona pruebas de una transformación de las señales de los conos que se sospechaba desde hace mucho tiempo a partir de las observaciones de la percepción y que más recientemente se estudiaron mediante experimentos fisiológicos.

A finales del siglo XIX, Ewald Hering fue el primero en llamar la atención sobre el hecho de que los tonos rojo, amarillo, verde y azul tienen propiedades especiales: son fundamentales, en el sentido de que los demás tonos pueden describirse como mezclas de ellos y porque puede considerarse que forman pares mutuamente excluyentes (rojo frente a verde y azul frente a amarillo), de forma que, por ejemplo, resulta imposible lograr un color rojo-verdoso. Estas observaciones llevaron a Hering a defender que la visión depende de tres *mecanismos oponentes* distintos. Uno de ellos captaría la variación rojo-verde de la imagen, siendo excitado por la luz roja e inhibido por la verde (o viceversa); otro captaría la variación azul-amarillo de la imagen, siendo quizá excitado por la luz azul e inhibido por la luz amarilla; el tercero captaría

la variación luz-oscuridad de la imagen (sistema *acromático)* y sería excitado por la luz e inhibido por la oscuridad.

Durante mucho tiempo esta descripción se consideró como una alternativa a la que defendía los tres sistemas de sensores del tipo representado por los conos, pero acabó tomándose como una descripción de los mecanismos de recepción y transformación de las señales procedentes de los conos. En los años 50 obtuvo mucha aceptación, cuando Leo Hurvich y Dorothea Jameson aportaron pruebas sustanciales obtenidas mediante experimentos psicofísicos y otros varios investigadores encontraron pruebas fisiológicas directas de la existencia de mecanismos que combinan de diversas formas las señales de los conos.

La primera prueba electrofisiológica de la existencia de los mecanismos oponentes procede de los registros efectuados en las células horizontales de la retina de los peces. Estas células se hiperpolarizan en respuesta a luces de determinadas longitudes de onda y se despolarizan en respuesta a luces de otras longitudes de onda. Los registros efectuados en la retina de los primates por Dennis Dacey y sus colaboradores demostraron que las células horizontales se comportan de forma distinta, dando respuestas de polaridad similar a las luces de todas las longitudes de onda. En los registros extracelulares tomados por Peter Gouras en las células ganglionares de los primates y por Russell DeValois y sus colaboradores y por Wiesel y Hubel en las células del núcleo geniculado lateral son claramente visibles los impulsos aferentes oponentes. Aparentemente, las propiedades de las neuronas del núcleo geniculado lateral reflejan las de las células ganglionares que, a su vez, es probable que reflejen las transformaciones de las señales de los conos producidas inicialmente en la retina. Consideraciones anatómicas indican que así sucede en las células bipolares, aunque aún no se ha podido confirmar fisiológicamente.

¿Cómo transportan las células ganglionares las dimensiones de variación rojo-verde, azul-amarillo y acromáticas de la imagen? Existen varios tipos de células ganglionares retinianas con características anatómicas y fisiológicas diferentes. Como se vio en el Capítulo 26, hay al menos dos clases principales de células ganglionares, denominadas en general células M y P, por sus proyecciones separadas a las capas *magnocelular* (células grandes) y *parvocelular* (células pequeñas) del núcleo geniculado lateral. Sumadas, constituyen el 90 % de las células ganglionares. En el Cuadro 29-1 se resumen algunas de sus propiedades y la Figura 29-11 muestra de forma esquemática la organización de sus campos receptivos.

Los modernos registros fisiológicos de las células ganglionares y de las neuronas sobre las que aquéllas se proyectan en el núcleo geniculado lateral confirman las propiedades cromáticas tanto de las células M como P. Los campos receptivos de las células M tienen una organización antagónica centro-periferia. Algunas células tienen

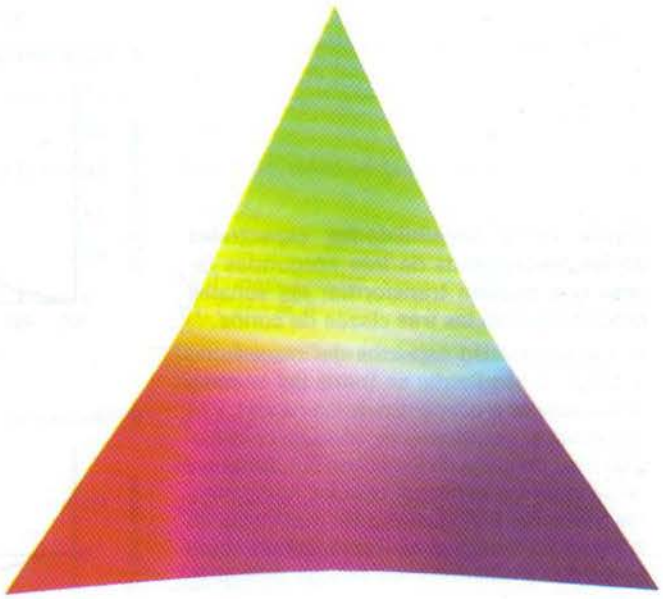


Figura 29-9. Puede obtenerse una amplia variedad de colores mezclando tres luces primarias en diversas proporciones. En esta figura, el rojo, el verde y el azul primarios de la mancha central sólo varían en intensidad. Cada uno tiene un gradiente desde el claro al oscuro.

campos receptivos de centro conectado y otras tienen campos receptivos de centro desconectado, pero en los dos tipos, el centro y la periferia poseen sensibilidades espectrales amplias similares. La información sobre el color viaja casi exclusivamente por el sistema P.

Las células P son de dos subtipos: neuronas que reciben señales opuestas procedentes de conos L y M y neuronas que reciben señales procedentes de los conos S opuestas a algunas señales combinadas procedentes de los conos L y M. Estos dos subtipos de células P están bien adaptados para proporcionar los canales rojo-verde y azul-amarillo propuestos por Hering, mientras que las células M parecen bien equipadas para transportar las señales acromáticas y de luminosidad. Sin embargo, este sistema parece menos satisfactorio cuando se considera la forma en que los distintos tipos de neuronas se enfrentan a la estructura espacial de la imagen.

La mayor parte de la información sobre la estructura detallada del mundo visual viaja gracias a las variaciones de luminosidad de la imagen, más que a las variaciones de su color (véase Fig. 29-1). Por tanto, sería de esperar que casi toda la capacidad del sistema visual estuviera dedicada al análisis de las variaciones de luminosidad y no a las del color. Los experimentos sobre percepción confirman esta expectativa: nuestra capacidad de resolución de las variaciones espaciales es enorme. Puesto que ya conocemos la distribución de las células M y P en la retina, podemos calcular qué clase de detalle de la imagen es capaz de transmitir cada una de ellas.

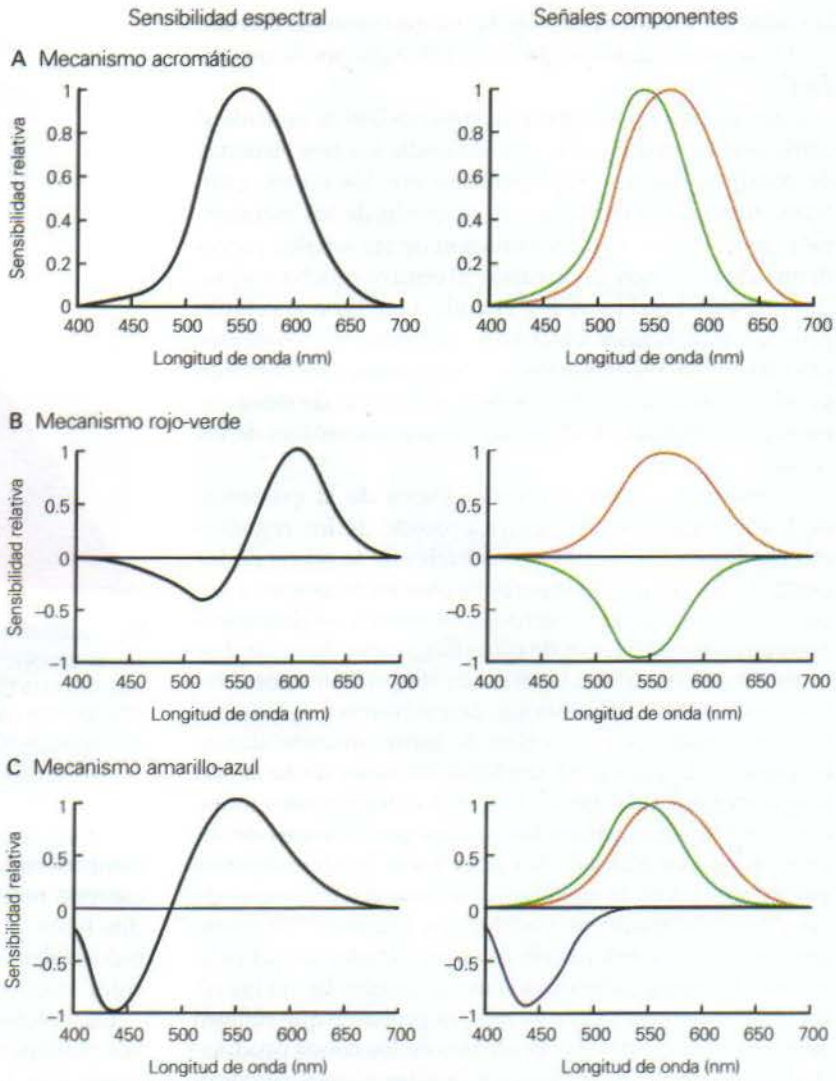


Figura 29-10. Sensibilidades espectrales de los mecanismos de tres «segundas fases» que pueden transformar las señales procedentes de las tres clases de conos.

A. La sensibilidad espectral del mecanismo acromático (**izquierda**) se forma por la suma de las señales procedentes de los conos L y M (**derecha**) y, posiblemente, con una contribución muy pequeña de los conos S. Las curvas de sensibilidad espectral para los componentes (**derecha**) son iguales a las mostradas en la Figura 29-7, pero se han representado sobre un eje de sensibilidad lineal en lugar de logarítmico.

B. La sensibilidad espectral del mecanismo rojo-verde resulta de restar las señales de los conos M de las de los conos L. Algunas observaciones psicofísicas indican que los conos S contribuyen a este mecanismo con el mismo signo que los conos L, aunque ello no ha podido confirmarse en el estudio de las neuronas del núcleo geniculado lateral.

C. La sensibilidad espectral del mecanismo amarillo-azul se obtiene restando las señales de los conos L y M de la de los conos S.

La disposición de las células M es demasiado dispersa como para que puedan ser las responsables de nuestra capacidad para la resolución de los detalles. Son importantes para el análisis del movimiento de la imagen (Capítulo 28), pero no pueden transmitir información sobre variaciones espaciales detalladas de la luminosidad. Por otra parte, la distribución de las células P es muy densa, hasta el punto de que tanto dentro como alrededor de la fóvea hay una célula P por cada cono, por lo que podrían representar fácilmente los detalles que podemos resolver en las imágenes. El problema es que, a primera vista, parece que las células P están mejor adaptadas para transportar la información sobre el color que sobre las variaciones de luminosidad que definen la estructura. Sin embargo, de hecho, la organización espacial de los campos receptivos de las células P les permite transmitir información tanto sobre la luminosidad como sobre el color mediante una señal compleja.

Cuando la luz que incide sobre el campo receptivo de una célula P cubre tanto su centro como su periferia, la célula responde bien a las variaciones del color, ya que algunos tonos resultan excitadores y otros, inhibitorios. Sin embargo, cuando la luz es demasiado pequeña y limitada al centro o se distribuye sobre la totalidad del campo receptivo, de forma que no altera el nivel lumínico medio de la periferia (por ejemplo, un patrón de retícula fina), sólo la parte central del campo receptivo genera la señal. Como esta señal procede de un solo cono, la célula responde a luces de una amplia variedad de longitudes de onda y pierde su oposición de color. Así pues, una célula P responde bien a las variaciones de luminosidad de la estructura fina de la imagen y también responde bien a las variaciones de color en la estructura no detallada de la imagen.

No todas las células P contribuyen a esta codificación de las variaciones espaciales de la luminosidad. Ante la

Cuadro 29-1. Vías M y P del sistema visual

Atributo	Células M	Células P
Porcentaje de todas las células ganglionares	~10	~80
Distribución en la retina	¿Mayor densidad en la fóvea?	Mayor densidad en la fóvea
Velocidad de conducción	~15 m/s	~6 m/s
Proyección central		
Células ganglionares	NGL, magnocelular	NGL, parvocelular
Células de NGL*	V1, capa 4Cα	V1, Capa 4Cβ
Oposición cromática	Casi ninguna	Bien desarrollada (dos tipos: L frente a M y S frente a M)
Aportación de los bastones	Sí	A veces
Sensibilidad al contraste	Alta (>60)	Baja (<20)
Resolución espacial	Más baja	Más alta (centro de cono único en la fóvea)
Resolución temporal	Más alta (>60 Hz)	Alta (>30 Hz)
Efectos de la periferia	Algunos	¿Ninguno?

* NGL = núcleo geniculado lateral.

imagen de una superficie, la córnea y el cristalino del ojo no pueden enfocar la luz de todas las longitudes de onda en el mismo plano de la retina. Esta *aberración cromática* evita el enfoque de todas las longitudes de onda al mismo tiempo, por lo que el sistema visual opta por una imagen nítida para las longitudes de onda medias y largas a expensas de una imagen borrosa para las longitudes de onda cortas. El número de conos S es inferior al 10 % del total (en realidad, faltan por completo en el centro de la fóvea). Es probable que las células ganglionares que reciben sus aferencias constituyan una fracción similar de las células y que se encuentren escasamente representadas en la retina.

Parece que son las células P receptoras de las aferencias procedentes tan sólo de los conos M y L las que transmiten tanto la señal de colores oponentes como la de luminosidad. Estas señales viajan mediante descargas de potenciales de acción y, por lo que sabemos, se confunden con la descarga de una sola célula. Es decir, del mismo modo que cada cono confunde las variaciones de intensidad y de longitud de onda, también las células P confunden estas variaciones. Después, los mecanismos corticales deben resolver la ambigüedad de la descarga de cualquier célula P.

Las señales son transformadas de nuevo en la corteza visual primaria

Las observaciones psicofísicas indican que la corteza codifica la información sobre el color de una forma más compleja que la retina y el núcleo geniculado lateral.

La corteza contiene más de tres canales cromáticos

Aunque, en la actualidad, la idea de que existen tres mecanismos «de segunda fase» para la visión del color goza de amplia aceptación, varias líneas de investigación indican que se trata de una simplificación y que, al menos en los niveles superiores de la vía visual, son muchos los mecanismos existentes, cada uno de ellos selectivamente sensible a su propio pequeño dominio de color y luminosidad. Las pruebas más convincentes de una organización de este tipo proceden de los experimentos psicofísicos según los cuales la sensibilidad a tonos concretos disminuye después de contemplar durante largo tiempo tonos similares y complementarios, y esta pérdida de sensibilidad se limita a regiones espectrales tan estrechas como para que sea necesaria la participación de más de tres mecanismos espectralmente selectivos. Los experimentos no indican de forma precisa cuántos mecanismos superiores debe haber, pero sí reflejan que son más de tres.

El color no es un atributo aislado separado de las demás propiedades de un objeto, como la forma y el movimiento. Está inextricablemente unido a los demás atributos, un aspecto que subrayan los exámenes de percepción, que demuestran cómo el contexto espacial influye en la apariencia de las regiones coloreadas (véase Fig. 29-3). Cuando consideramos las complejidades espaciales de las escenas naturales, no podemos considerar al color como un simple problema con tres variables. Sabemos muy poco sobre la forma en que los atributos espaciales de los objetos influyen en su color, pero parece probable, dado el comportamiento simple de las células

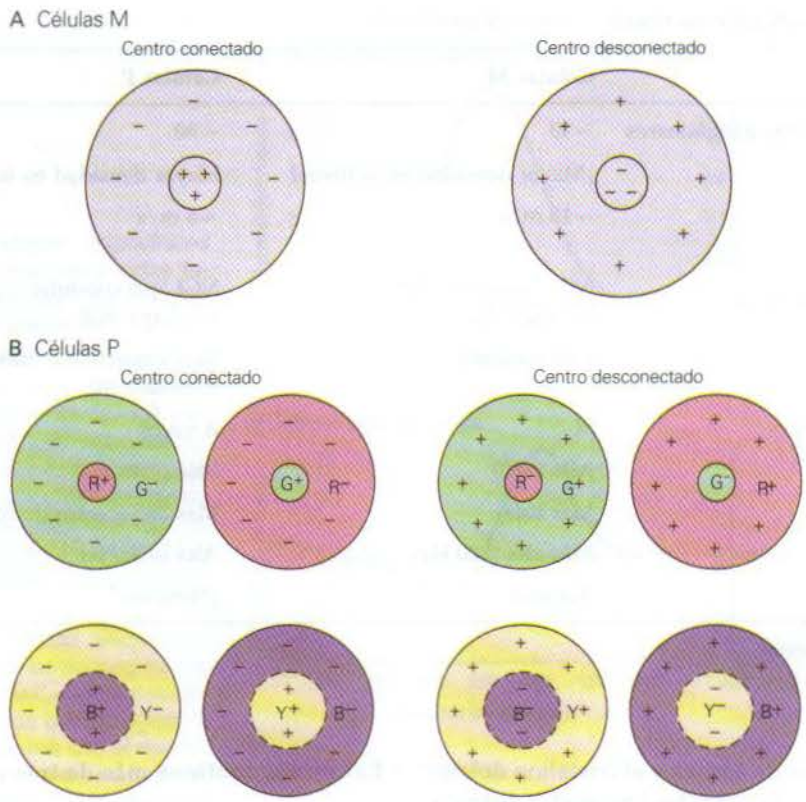


Figura 29-11. Los campos receptivos de las células ganglionares de la retina de los primates tienen dos regiones organizadas concéntricamente, un centro y una periferia antagonista. Esta organización fundamental se expresa de dos formas básicas: en una célula de centro conectado, la luz que incide en el centro excita la célula, mientras que la que incide en el borde la inhibe. En una célula de centro desconectado, la luz que incide en el centro produce inhibición, pero la que incide en la periferia causa excitación. Los distintos tipos de células ganglionares se diferencian por los tamaños de sus campos receptivos y por la forma en que sus centros y periferias integran las señales procedentes de las distintas clases de conos.

A. Las células M constituyen alrededor del 8 % de todas las células ganglionares. Incluso el centro más pequeño recibe impulsos procedentes de varios conos. Las sensibilidades espectrales del centro y la periferia difieren poco o nada.

B. Las células P constituyen alrededor del 80 % de todas las células ganglionares. La organización de los impulsos procedentes de los conos permite dividirlas en dos subtipos. El tipo oponente «rojo-verde» sólo recibe impulsos procedentes de los conos M y L, mientras que el tipo «amarillo-azul» recibe impulsos procedentes de las tres clases de conos. Dentro de la clase rojo-verde, las distintas conexiones con los conos originan múltiples subtipos de células: células de centro conectado o desconectado y centros con aferencias procedentes de conos L o M. Las aferencias que llegan desde los conos a las periferias de los campos se conocen peor, pero en general se cree que surgen de la clase que no alimenta el centro. En las células de la fóvea o cercanas a ella, el centro de cada campo receptivo recibe las aferencias de un solo cono; en las regiones más periféricas de la retina, varios conos proporcionan aferencias a cada centro. Menos conocida es la estructura de los campos receptivos de tipo azul-amarillo de las células P. Parece que los mecanismos antagonistas se superponen en mayor medida, posiblemente porque la aberración cromática desenfoca la luz de longitud de onda corta y el centro y el borde son más difíciles de distinguir. Las células en las que los conos S contribuyen a la señal de «desconexión» son raras.

P, que el mecanismo responsable de la influencia del contexto resida en la corteza.

Las neuronas de la corteza visual primaria no corresponden a las distintas clases de color

Las células P se proyectan desde el núcleo geniculado lateral a las neuronas de las capas 4Cβ y 4A de la corteza visual primaria. Casi todas estas neuronas responden bien a los estímulos acromáticos y mal a los colores. Sin embargo, los campos receptivos de algunas de las células de la capa 4Cβ son similares a los de las células P: poseen una estructura oponente al color organizada de forma concéntrica, aunque en algunas los mecanismos antagonistas son coextensivos en el espacio. La consecuencia es que estas células de la capa 4Cβ son las más sensibles a

los cambios de color de una región lumínica uniforme que cubre la totalidad del campo receptivo. Son relativamente insensibles a los cambios de luminosidad de los estímulos de estructura tanto fina como no detallada. En la capa 4A existe también una pequeña proporción de células cuyos campos receptivos tienen una organización oponente al color similar. Por tanto, ya en las capas de la corteza que reciben las aferencias se produce una transformación sustancial de las señales que llegan desde el núcleo geniculado lateral y es probable que, a diferencia de lo que sucede en dicho núcleo, haya células cuyas propiedades cromáticas no dependan de la configuración espacial del estímulo visual.

Las neuronas de las capas superiores de la corteza estriada, sobre las que se proyectan en gran medida las células de la capa 4 y que son la mayor fuente de impulsos eferentes hacia las áreas visuales superiores, suelen tener campos receptivos de una estructura más elaborada. Muchas de las células simples y complejas (véanse los Capítulos 27 y 28) responden mejor a los estímulos acromáticos. Pocas células responden bien a las variaciones de color, incluso aunque estas variaciones estén configuradas para acoplarse a las características espaciales del campo receptivo de la célula. Esto no debe resultar sorprendente, teniendo en cuenta la cantidad relativamente pequeña de información que aportan las variaciones de color de las imágenes. Algunas de las células que responden bien a los estímulos coloreados son simples, otras son complejas y aún hay otras raras, cuyos campos receptivos consisten en regiones organizadas concéntricamente. En la región central, algunos colores excitan la célula mientras que otros colores la inhiben. Rodeando la región central hay una zona mucho más grande en la que la luz de composición espectral amplia reduce la respuesta (tanto excitadora como inhibitoria) a la luz del centro. En ocasiones, las neuronas con campos de este tipo reciben el nombre de células *doble-oponentes*.

A diferencia del íntimo agrupamiento de las células P del núcleo geniculado lateral en nítidos grupos «rojo-verde» y «azul-amarillo», las células de la corteza visual primaria que responden bien a los cambios de color no pertenecen a grupos definidos y se encuentran muy dispersas, de forma que cada célula es selectiva para una combinación concreta de luminosidad y contraste de color.

El código utilizado por el cerebro para transmitir la información sobre el color se carga profundamente en la corteza visual primaria. El cuadro general surgido de los estudios de la corteza estriada es que el color es sólo una de las distintas dimensiones de variación de la imagen a la que responde de forma selectiva cada neurona; la información sobre el color se codifica junto con la información sobre otros atributos de la imagen. Sin embargo, este cuadro se complica por la posibilidad de que las células color-oponentes se agrupen en la corteza estriada. Algunos investigadores han encontrado concentraciones relativamente altas de células doble-oponentes en las «manchas» prominentes que salpican regularmente la región. Como las manchas envían proyecciones específicas a las áreas visuales superiores (Capítulo 27), cualquier agrupamiento de células color-oponentes en las manchas implicaría la existencia de vías corticales para el análisis del color.

Las señales referentes al color se transportan hasta el lóbulo temporal

El área visual secundaria, V2, es la principal destinataria de los impulsos eferentes procedentes de la corteza visual primaria. Cuando el área V2 de los monos se tiñe con citocromo oxidasa, aparece un patrón de bandas, algunas de las cuales (las bandas «finas») reciben aferencias procedentes sobre todo de las manchas de la corteza estriada (véase el Capítulo 28). A su vez, las bandas finas envían proyecciones al área V4, una región que, como Semir Zeki fue el primero en demostrar, contiene muchas células selectivas para el color del estímulo visual. Como consecuencia de las observaciones de Zeki se considera que la función primordial del área V4 es el análisis y la representación de la información sobre el color de la imagen.

Como se expuso en el Capítulo 28, los descubrimientos de Zeki, referentes tanto al área V4 como al área TM (temporal media), indican que hay zonas visuales corticales distintas especializadas en el análisis de atributos diferentes de la imagen: color, movimiento, profundidad, etc. El hecho de que las neuronas oponentes al color de V1 se asocien a las manchas indica la existencia de una vía especializada en el análisis del color.

Por tanto, la información sobre los atributos cromáticos de los objetos se limita, fundamentalmente, a las vías que transmiten información desde la corteza estriada al lóbulo temporal a través de las áreas V2 y V4. Los estudios experimentales en animales con lesiones de estas vías y los realizados en pacientes que sufrieron lesiones cerebrales localizadas, en general secundarias a ictus, a veces revelan anomalías de la visión de los colores, a menudo asociadas con otras alteraciones de la visión de los objetos.

Los registros de neuronas únicas de las distintas fases de la vía que conecta la corteza visual primaria con el lóbulo temporal demuestran que sus características cromáticas son generalmente similares a las de las neuronas de la corteza primaria. Algunos estudios sobre neuronas del área V4 revelan que la respuesta de una célula a un estímulo coloreado que cae en su campo receptivo depende del color de la luz que incide en una amplia región alrededor del campo receptivo. Ello supone la implicación de V4 en los fenómenos de contraste de color del tipo de los ilustrados en la Figura 29-3.

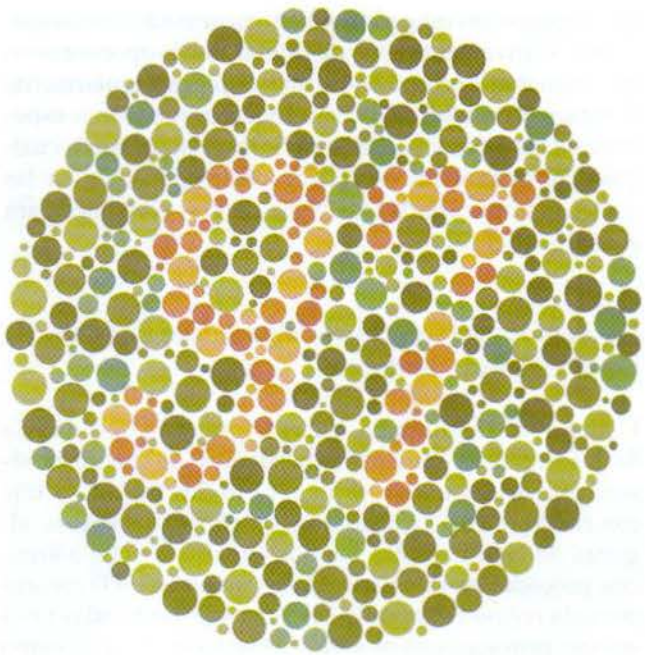


Figura 29-12. Las personas con visión tricromática pueden distinguir los números incluidos en este patrón de colores, cosa que, por lo general, no pueden hacer las dicromáticas o aquellas que presentan una discriminación rojo-verde débil. (Tomado de Ishihara 1993.)

La acromatopsia puede ser congénita o adquirida

Pocas personas son verdaderamente ciegas para los colores, en el sentido de que son absolutamente incapaces de distinguir entre el cambio de color de una luz y el cambio en su intensidad, pero muchas sufren importantes alteraciones de la visión del color. Gran parte de estas anomalías son congénitas y bien conocidas; algunas otras se deben a lesiones o enfermedades de la vía visual.

Las anomalías congénitas adoptan varias formas

El estudio de las anomalías congénitas ha contribuido en gran medida a nuestro conocimiento sobre los mecanismos de la visión del color. La primera información importante, ya bien conocida en el siglo XIX, fue que algunas personas sólo poseen dos de las tres clases de receptores que caracterizan la visión tricromática normal. Para estas personas, llamadas *dicromáticas*, resulta difícil o imposible distinguir algunas superficies cuyos colores aparecen distintos para los tricromáticos. El problema del dicromático es que todas las funciones de reflectancia de la superficie se representan mediante una descripción de dos valores en lugar de tres y que esta reducción de la descripción hace que confundan muchas más superficies que los tricromáticos. La Figura 29-12 muestra un ejemplo tomado de la prueba de Ishihara, en la que los tricromáticos ven números definidos por las manchas de color, cosa que no pueden hacer los dicromáticos.

Si una persona con visión del color normal no puede distinguir entre dos funciones de reflectancia de la superficie físicamente distintas, tampoco podrá hacerlo un dicromático. El fallo significa que cada clase de conos origina la misma señal cuando absorbe la luz reflejada por cualquier superficie, por lo que el hecho de que las mismas superficies confundan al dicromático y al tricromático demuestra que el pigmento de los conos de aquél es normal.

En principio, podría haber tres formas de dicromasia (también llamada dicromatopsia o dicroismo), correspondientes a la pérdida de cada uno de los tres tipos de conos. Así sucede, en efecto, aunque dos de los tipos de dicromasia son más frecuentes que el tercero. Las formas más habituales son la pérdida de conos L y la de conos M, a las que se denomina *protanopía* y *deuteranopía*, Casi siempre afectan a varones y sus frecuencias respectivas varían en torno al 1 %. La tercera forma de dicromasia, la *tritanopía*, corresponde a la pérdida de conos S y es una alteración rara (alrededor de 1 por cada 10 000 personas) que afecta por igual a ambos sexos y cuya causa genética se encuentra en el cromosoma 7.

Como el número de conos L y M es muy grande, podría pensarse que la pérdida de uno u otro tipo debería producir una alteración general de la visión y no limitarse a debilitar la percepción del color. Sin embargo, esto no sucede, lo que indica que más que una pérdida de un gran número de conos L o M, el dicromático posee un número normal de conos, pero todos de tipo L o M.

Además de las formas relativamente graves de ceguera para los colores del tipo de la dicromasia, existen formas más leves que también afectan en mayor medida a los varones y que producen una ligera incapacidad para distinguir funciones de reflectancia fáciles de distinguir para los tricromáticos normales. Estas personas con alteraciones leves son, en realidad, tricromáticas, ya que sus conos proporcionan descripciones de tres valores de las luces reflejadas por las superficies, pero, aparentemente, las sensibilidades espectrales de sus conos son distintas de las de los conos normales. Esta *tricromasia anómala* adopta distintas formas, dependiendo de cuál sea el pigmento normal de los conos que haya sido sustituido por un pigmento de sensibilidad espectral diferente. En dos de las formas más frecuentes, el pigmento normal de los conos L o M es sustituido por otro de sensibilidad espectral intermedia. Estas formas, llamadas respectivamente *protanomalía* y *deuteranomalía*, afectan en conjunto al 7 u 8 % de los varones.

La existencia de defectos hereditarios de los conos L y M ligados al cromosoma X indica que en este cromosoma radican los loci de los genes que codifican los pigmentos visuales de tales conos. Gracias en gran medida a los tra-

bajos de Jeremy Nathans y sus colaboradores, han podido identificarse estos genes y las secuencias de aminoácidos de los pigmentos. Sus descubrimientos revelaron algunas complejidades interesantes de la organización genética de la visión del color. La clonación molecular de los genes de los pigmentos L y M demuestra que los genes son muy similares y que se disponen de cabeza a cola en el cromosoma X (Fig. 29-13) (También son muy semejantes las estructuras de los pigmentos, que sólo difieren en el 4% de los aminoácidos). Las personas con visión del color normal sólo poseen una copia del gen para el pigmento L y de una a tres (a veces incluso cinco) copias casi idénticas del gen para el pigmento M.

La proximidad y similitud de los genes parece predisponerlos a varias formas de recombinación, con la consiguiente pérdida de uno de ellos o la formación de genes híbridos que justifican las formas frecuentes de defecto rojo-verde (véase el Capítulo 3). El estudio de los genes en los varones con ceguera para los colores demuestra que la sustitución del gen del pigmento L por un gen híbrido puede causar tanto protanopía como protanomalía; la sustitución del gen del pigmento M por un híbrido se traduce bien en deuteranopía o bien en deuteranomalía (siempre esta última si existen otros genes adicionales nara el pigmento M).

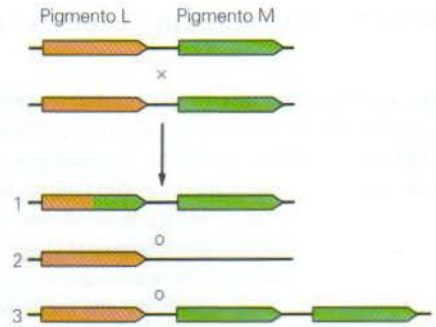


Figura 29-13. La disposición de los genes de los pigmentos L y M en el cromosoma X podría explicar las variaciones observadas de dichos genes, tanto en las personas normales como en las acromatópsicas. Debido a la proximidad de sus localizaciones en el cromosoma X normal, la recombinación entre estos genes puede causar la aparición de un gen híbrido (**1**) o la pérdida de un gen (**2**), los patrones observados en los varones con ceguera para los colores. También puede conducir a la duplicación de un gen (**3**), patrón observado en algunas personas con visión del color normal. (Adaptado de Stryer 1988.)

Los defectos adquiridos se deben a enfermedades o lesiones

Las enfermedades de la retina pueden afectar a la visión del color, aunque rara vez es ésta la única capacidad perceptiva alterada. Los trastornos de la visión del color son frecuentes en las personas que sufren enfermedades oculares, como la retinitis pigmentosa y el glaucoma, lo que indica que los conos son más vulnerables que los bastones. Un aspecto interesante de estos trastornos es que afectan sobre todo, o en su inicio, a la dimensión azul-amarilla del color. Parece que esta selectividad se debe a una vulnerabilidad especial de los conos S, que se alteran con mucha mayor facilidad que los L y M. Los métodos histológicos de marcado selectivo de los conos S explotan esta vulnerabilidad y permiten revelar su disposición bien definida y casi regular en la retina (Fig. 29-14).

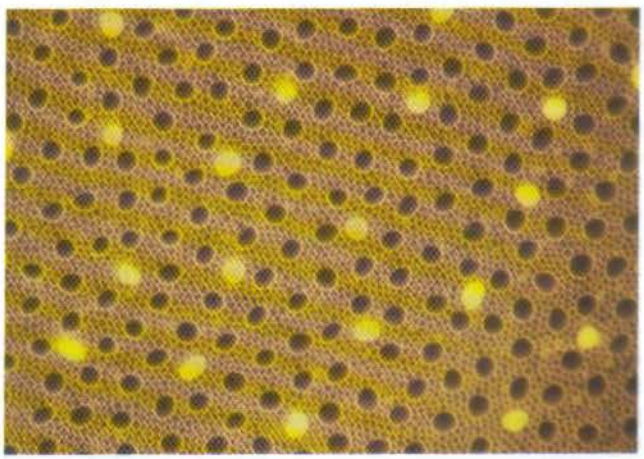


Figura 29-14. Mosaico de conos en la retina del macaco teñidos con el colorante amarillo proción para identificar a los conos S. Los conos S aparecen en una organización casi regular de manchas amarillas brillantes. Las manchas oscuras más numerosas son los segmentos internos de los conos L y M, también dispuestos de forma casi regular. No existe ningún método anatómico que permita distinguir los conos L y M. Las manchas pequeñas y pálidas que ocupan los espacios entre los conos son bastones. (Fotografía cortesía de S. Schein y F.M. de Monasterio.)

Uno de los trastornos más interesantes y enigmáticos de la visión del color se debe a la lesión de la corteza visual, generalmente tras un ictus. Los casos en los que la debilidad de la visión del color es una más dentro del conjunto de anomalías visuales no nos dicen mucho sobre la organización de los mecanismos nerviosos subyacentes. Sin embargo, hay casos en los que la debilidad o la pérdida de visión del color, la *acromatopsia*, es la consecuencia única o más importante de la lesión (Recuadro 29-2). El hecho de que pueda producirse una alteración selectiva de la visión del color indica que existen algunas regiones corticales especializadas en el análisis de la información relativa a dicho atributo. No obstante, la idea de una especialización cortical para el procesamiento del color ha suscitado controversia. Aunque muchos pacientes con acromatopsia sufren un llamativo defecto de la visión del color, cuando se estudian con cuidado suelen encontrarse otras deficiencias adicionales de la percepción.

Recuadro 29-2. Una vida sin visión del color: el caso del pintor con acromatopsia

El Sr. I había disfrutado de una visión normal durante toda su vida, ya que había nacido con una dotación completa de conos o receptores del color... Había quedado acromatópsico después de 65 años de verlos normalmente. No sólo confundía algunos colores o los veía como grises, como suele ser el caso de la acromatopsia congénita, había quedado totalmente ciego a los colores, como si «viera una pantalla de televisión en blanco y negro». La brusquedad del acontecimiento era incompatible con un posible deterioro lento de las células conos de la retina y, por el contrario, indicaba un accidente en un nivel superior, en las partes del cerebro especializadas en la percepción del color.

[Algún tiempo después del accidente de automóvil] el paciente decidió reanudar su trabajo. Sentía como si estuviera conduciendo en la niebla, aunque sabía que era una mañana luminosa y soleada. Todo le parecía borroso, grisáceo, indistinto. Su desconcierto y miedo se convirtieron en un sentimiento de pavor...

El Sr. I llegó a su estudio con alivio, esperando que la horrible niebla desapareciera y que todo volviera a ser de nuevo claro. Pero tan pronto entró, observó que la totalidad del estudio, en el que colgaban cuadros de brillantes colores... era ahora absolutamente gris y carente de color. Sus lienzos, las pinturas abstractas llenas de color por las que era conocido, eran totalmente grises o blancas y negras, ininteligibles. Al horror se sumó la desesperación: incluso su arte estaba desprovisto de sentido y ya no podía imaginar cómo continuar...

El Sr. I apenas podía soportar los cambios del aspecto de las personas («como estatuas grises animadas») más de lo que podía soportar el cambio de su propio aspecto en el espejo; evitó las relaciones sociales y le resultó imposible entablar relaciones sexuales. Veía la carne de la gente, la carne de su esposa, su propia carne, de un gris aborrecible; el «color carne» le parecía ahora «color rata». Esto sucedía incluso aunque cerrara los ojos, porque su imaginería visual preternaturalmente vívida («eidética») se había conservado pero sin color, y al forzar sus imágenes le forzaba a «ver» pero a ver internamente con la aberración de su acromatopsia. Los alimentos le disgustaban por su aspecto grisáceo, muerto, y tenía que cerrar los ojos para comer. Pero esto no le ayudó durante mucho tiempo, ya que la imagen mental del tomate era tan negra como su aspecto físico...

Los rojos los veía (o los no veía) como negros. Los amarillos y azules, por el contrario, eran casi blancos. Además, percibía un contraste tonal excesivo, con pérdida de las gradaciones tonales delicadas... Los objetos se destacaban, cuando lo hacían, con un contraste y una claridad no coordinados, como siluetas. Pero cuando el contraste era normal o bajo, podían desaparecer juntos de la vista.

Su desesperación por no poder transmitir lo que el mundo le parecía y la inutilidad de las habituales analogías blanco y negro, le llevó a crear, algunas semanas después, una «habitación totalmente gris», un universo gris, en su estudio, en el que las mesas, las sillas y un elaborado comedor listo para servir fueron pintados totalmente con la gama de grises. El efecto, en tres dimensiones y en una escala tonal diferente del «blanco y negro» al que estamos acostumbrados, era realmente macabro y totalmente distinto de cualquier fotografía en blanco y negro. Como decía el Sr. I. «aceptamos dibujos, películas, televisión, imágenes planas en blanco y negro que puede usted mirar o tirar cuando quiera. Sólo son imágenes, y no se *supone* que sean reales. Pero imagine que todo a su alrededor, en un círculo de 360 grados, es blanco o negro, todo sólido y tridimensional, y que es así todo el tiempo, todo un mundo en blanco y negro... No puede usted imaginarlo: la única forma en que puedo expresarlo es haciendo una habitación completamente gris, con todo lo que contiene gris, y también usted mismo tiene que estar pintado de gris, así será usted parte del mundo, no sólo un observador». Era, según decía, como vivir en un mundo «moldeado en plomo».

Curiosamente, también la música le dañaba, porque previamente había tenido (como el compositor ruso Scriabin y otros) una sinestesia extremadamente intensa, de forma que trasladaba inmediatamente a color los distintos tonos y experimentaba toda la música simultáneamente como un rico tumulto de colores interiores. Al perder la capacidad para generar colores, también perdió esta habilidad y su «órgano-color» interno dejó de funcionar, de manera que ahora oía la música sin acompañamiento visual; para él, que había perdido la esencial contrapartida cromática, la música se había empobrecido radicalmente.

Cuando pedimos al Sr. I. que examinara y pintara una copia de un espectro coloreado... sólo pudo ver blanco y negro y tonos variables de gris, y así lo pintó. Sorprendentemente, su percepción del espectro no se parecía al de la retina ciega para los colores (que tiene un solo pico de luminosidad en el verde alrededor de los 500 nanómetros), sino que era similar al de las personas con visión normal («fotópica»), cuya percepción de la luminosidad alcanza el máximo en la zona amarillo-verde (alrededor de los 560 nanómetros). Esto demostró que su mecanismo de los conos y la discriminación de las longitudes de onda permanecían intactos y que sufría una deficiencia aislada de la «percepción» (o «construcción») del color.

Investigando este aspecto (las demás pruebas visuales y una exploración neurológica general fueron totalmente negativas), se constató una acromatopsia o ceguera para los colores, aislada pero total.

Se intentó por todos los medios definir la lesión cerebral del Sr. I. (recurriendo a técnicas especiales: TC, RM) y a la medición de las reacciones fisiológicas de la corteza visual (con pruebas de potenciales evocados) que fueron todas negativas. Con estudios de imagen cerebral más complejos hubiéramos podido identificar las diminutas áreas cerebrales afectadas; pero el Sr. I. estaba cansándose de «todas esas pruebas» y, por el momento, pareció mejor volver a las pruebas de percepción, aunque de una forma más elaborada.

Las formas «superiores» de la percepción del color han atraído el interés de Edwin Land en EE.UU. y de S. Zeki en Inglaterra, quienes han diseñado varias pruebas experimentales y clínicas. En ellas se usan bloques complejos, sutilmente yuxtapuestos, de distintos colores, con una vaga semejanza a los cuadros de Mondrian (por lo que a veces se le llama «Mondrians»). Las formas coloreadas se proyectan sobre una pantalla a través de filtros que pueden cambiarse rápidamente. En enero de 1987, nos reunimos, junto con el paciente, con el Profesor Zeki para llevar a cabo pruebas más complejas. Como objeto de la prueba se utilizó un «Mondrian» de gran complejidad, que se proyectó con una luz

blanca y con filtros de gel de intervalo extremadamente estrecho que sólo permitían el paso de la luz roja, la verde, la azul...

Fue evidente que el Sr. I. podía distinguir la mayoría de las formas geométricas, aunque sólo consistieran en sombras de grises distintos, a las que clasificaba al instante en una escala de grises de uno a cuatro, aunque no podía distinguir algunos límites (por ejemplo, entre el rojo y el verde, los cuales se le aparecían como «negro» con la luz blanca). Con rápidas conexiones aleatorias de los filtros, el valor de la escala de grises de todas las formas sufrió un cambio espectacular, de manera que algunas previamente indistinguibles eran ahora claramente distintas y todas cambiaban (salvo el negro real), de forma sutil o aproximada, con las distintas longitudes de onda del haz de iluminación. [Podía ver un área verde como «blanco» en una luz verde (longitud de onda media) y como «negro» con una luz blanca o roja (longitud de onda larga).]

Todas las respuestas del Sr. I. fueron constantes e inmediatas... Se consideró muy improbable que estas respuestas correspondieran a un paciente con acromatopsia de origen retiniano, es decir, debida a una carencia de receptores sensibles a las longitudes de onda en el ojo. Estaba claro que el Sr. I. podía discriminar las longitudes de onda, pero no *podía* «traducir» a colores esas longitudes de onda discriminadas, no podía generar la construcción cerebral o mental del color...

Esto nos demostró con gran claridad que su capacidad para discriminar entre distintas longitudes de onda estaba conservada, mientras que su percepción del color se había perdido y que existía una clara disociación entre ambas. Una disociación de este tipo no podría producirse si los procesos de discriminación de las longitudes de onda y de construcción del color no estuvieran separados. Por tanto, el cuadro del Sr. I. sólo puede entenderse con una teoría de procesamiento en múltiples fases como las de Land o Zeki, y esta teoría sólo puede fundarse de manera definitiva y elegante en un paciente de este tipo.

Posdata (octubre de 1987)

Hace casi dos años que el Sr. I. perdió la visión del color. La intensa pena, tan característica al principio, que le hacía permanecer sentado durante horas ante su (para él) negro césped, tratando desesperadamente de percibirlo o imaginarlo como verde, desapareció y lo mismo sucedió con la aversión (ya no se veía a sí mismo o a su mujer como de «color de rata»).

Pensamos que en su caso se produjo un «olvido» real del color, olvido a la vez psicológico y fisiológico, a la vez estratégico y estructural. Quizá le suceda lo mismo a todo aquel que ya no pueda imaginar o recordar, o generar por cualquier otro mecanismo, un modo perdido de percepción...

En los últimos meses, el Sr. I. había cambiado sus hábitos de conducta y se había convertido en noctámbulo; según sus propias palabras, conducía al azar hacia Boston, Baltimore o a pequeñas ciudades y pueblos, llegaba al anochecer y vagaba por las calles durante la medianoche, a veces hablando con otro caminante, a veces tomando cenas ligeras: «en los bares todo es distinto por la noche, por lo menos cuando hay ventanas. Llega la oscuridad y ninguna cantidad de luz puede cambiar este hecho. Se transforman en lugares nocturnos. Me gusta la noche», dice el Sr. I...

Richard Gregory, hablando de los que nunca han tenido visión de los colores (por ausencia de conos o de la función normal de los conos en sus ojos) dijo: «Viven en un mundo escotópico, en un mundo de luz de luna», y éste parece ser ahora el único mundo que puede compartir el Sr. I. Un mundo, nuestro mundo «fotópico», deslumbrantemente luminoso y coloreado, debe parecer como discordante y doloroso a un acromatópsico (tanto si ha nacido ciego a los colores, como los pacientes de Gregory, o si ha quedado ciego para ellos, como el Sr. I.); dada esta circunstancia, junto con una sensibilidad reforzada y compensadora para lo nocturno y escotópico, no resulta sorprendente e incluso sea quizá inevitable que los acromatópsicos se sientan atraídos por el único mundo en el que se encuentran bien y a gusto y deben, como el loris y el potto, los primates de grandes ojos que sólo salen y cazan durante la noche, convertirse por completo, o tanto como puedan, en criaturas nocturnas en un mundo nocturno.

Resumido con permiso de O Sacks, R Wasserman, The case of the colorblind painter, *New York Review of Books*, 19 de noviembre de 1987, 25-34.

Resumen

La visión del color ayuda poderosamente a distinguir y a identificar los objetos. Los mecanismos que la sostienen, tres clases de fotorreceptores de tipo cono con distintas sensibilidades espectrales parcialmente superpuestas, permiten al sistema visual representar cada distribución espectral mediante tres valores. Aunque tres valores parecen suficientes para representar con escasa ambigüedad las funciones de reflectancia de las superficies de estructura típica simple y de los objetos naturales, queda aún una amplia gama de distribuciones espectrales de luz físicamente diferentes que el sistema visual es incapaz de distinguir. Esta debilidad es explotada por la televisión en color, que sintetiza una amplia variedad de colores mezclando, en distintas proporciones, tres luces de composición espectral fija.

Existen mecanismos en la retina que transforman las señales generadas por los conos y originan señales oponentes al color. Puede pensarse que estas señales proporcionan un código más eficiente para representar las características espectrales de las superficies. Las señales de color se transmiten a la corteza a través de la clase de neuronas (células P) que también transportan información sobre la estructura espacial de la imagen.

Un aspecto importante es si la corteza analiza o no las señales de color de forma aislada o junto con las señales relativas a otros atributos de la imagen. Si el color se analiza mediante una vía especial, sería posible que en el área cortical superior existiera una región con predominio de células que respondieran bien a las variaciones del color de la imagen, pero que fueran relativamente poco selectivas para los demás atributos del estímulo visual. Por otra parte, si cada neurona estuviera sintonizada a múltiples dimensiones, cuando las imágenes variaran (movimiento, color, superficie, profundidad, orientación, etc.), el análisis de la información sobre el color estaría inextricablemente unido al de la información sobre los demás atributos de la imagen. Las observaciones sobre la fisiología de la corteza estriada no han logrado resolver aún este problema. Se ha observado que, tras un ictus, el paciente puede sufrir una debilidad o una pérdida de la visión del color, sin una alteración proporcional de las demás capacidades visuales. Esta pérdida selectiva, junto con los resultados de estudios recientes en los que se utilizó la tomografía de emisión de positrones (PET) para estudiar las regiones de la corteza visual especialmente activas cuando el sujeto ve patrones coloreados en contraposición a patrones acromáticos, indica que la corteza humana contiene una región especializada en el análisis del color. Además, estudios experimentales efectuados en monos demuestran que las neuronas oponentes al color son especialmente numerosas en el área V4.

A pesar de estos indicios sobre la existencia de una vía o región especialmente dedicada al color, otras pruebas indican que una especialización de este tipo debe ser, en todo caso, modesta. Algunas de las pruebas más convincentes proceden de experimentos de percepción según los cuales la visión prolongada de un patrón de color, forma y orientación determinados hace que el observador pierda sensibilidad a ese patrón pero no a otros que difieren del primero por su color, forma u orientación (por experimentos fisiológicos sabemos que estos efectos perceptivos surgen en la corteza y no en niveles inferiores). Esto implica la existencia de mecanismos fatigables, cada uno de ellos sensible no sólo a una sino a *varias* dimensiones de variación de la imagen. Otros tipos de pruebas señalan también que V4 debe ejercer funciones visuales más amplias y complejas que el mero análisis del color. En primer lugar, las células sensibles al color sólo constituyen una pequeña fracción de las que se proyectan desde V2 a V4. En segundo lugar, los estudios sobre las capacidades visuales de los monos con lesiones en V4 demuestran que llevan a cabo de manera satisfactoria tareas visuales simples pero que presentan grandes alteraciones durante la discriminación de formas más complejas. Sin embargo, quizá el argumento con mayor fuerza en contra de la especialización del área V4 en el color sea su condición de puerta de entrada al lóbulo temporal y de conducto principal de la información hacia los centros visuales superiores importantes para muchos aspectos de la percepción visual (véase el Capítulo 28).

En resumen, los datos fisiológicos respaldan la idea de que la información sobre el color no se analiza en una vía o módulo especializados, sino que siempre se encuentra inextricablemente unida al análisis de los demás atributos de los objetos, al menos en la vía principal que conecta V1 con el lóbulo temporal. Según esta hipótesis, el color es sólo uno de los diversos aspectos de una imagen a los que responde de forma selectiva una neurona cortical.

Peter Lennie

Lecturas seleccionadas

Kaiser PK, Boynton RM. 1996. *Human Color Vision*, 2nd ed. Washington, DC: Optical Society of America.

Gouras P (ed). 1991. *The Perception of Colour*. Boca Raton, FL: CRC Press.

Lennie P, D'Zmura M. 1988. Mechanisms of color vision. CRC Crit Rev Neurobiol 3:333-400.

Plant GT. 1991. Disorders of colour vision in diseases of the nervous system. In: DH Foster (ed). *Inherited and Acquired Colour Vision Deficiencies: Fundamental Aspects and Clinical Studies*, pp. 173-198. Boca Raton, FL: CRC Press.

Nathans J, Merbs SL, Sung CH, Weitz CJ, Wang Y. 1992. Molecular genetics of human visual pigments. Annu Rev Genet 26:403-424.

Neitz J, Neitz M. 1994. Color vision defects. In: AF Wright, B Jay (eds). *Molecular Genetics of Inherited Eye Disorders*, pp. 218-257. Chur, Switzerland: Harwood Academic.

Zeki S. 1993. *A Vision of the Brain*. Oxford: Blackwell Scientific.

Referencias

Albers J. 1975. *Interaction of Color*. New Haven, Yale Univ. Press.

Baylor DA, Nunn BJ, Schnapf JL. 1984. The photocurrent, noise, and spectral sensitivity of rods of the monkey *Macaca fascicularis*. J Physiol (Lond) 357:575-607.

Buchsbaum G, Gottschalk A. 1983. Trichromacy, opponent colours coding and optimum colour information transmission in the retina. Proc R Soc Lond B Biol Sci 220:89-113.

Cohen J. 1964. Dependency of the spectral reflectance curves of the Munsell color chips. Psychonom Sci 1:369-370.

Dacey DM, Lee BB, Stafford DK, Pokorny J, Smith VC. 1996. Horizontal cells of the primate retina: cone specificity without spectral opponency. Science 271:656-659.

Dartnall HJ, Bowmaker JK, Mollon JD. 1983. Human visual pigments: microspectrophotometric results from the eyes of seven persons. Proc R Soc Lond B Biol Sci 220:115-130.

DeValois RL, Abramov I, Jacobs GH. 1966. Analysis of response patterns of LGN cells. J Opt Soc Am 56:966-977.

Edwards EA, Duntley SQ. 1939. The pigments and color of living human skin. Am J Anat 65:1-33.

Evans RM. 1948. *An Introduction to Color*. New York: Wiley.

Gouras P. 1968. Identification of cone mechanisms in monkey ganglion cells. J Physiol (Lond) 199:533-547.

Hering E. 1964. *Outlines of a Theory of the Light Sense*. LM Herrick, D Jameson (transl). Cambridge, MA: Harvard Univ. Press.

Hubel DH, Wiesel TN. 1968. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. J Physiol (Lond) 195:215-243.

Hurvich LM, Jameson D. 1957. An opponent-process theory of color vision. Psychol Rev 64:384-404.

Ishihara S. 1993. *Tests for Colour-Blindness*. Tokyo: Kanehara.

Krauskopf J, Williams DR, Heeley DW. 1982. Cardinal directions of color space. Vision Res 22:1123-1131.

Lennie P, Krauskopf J, Sclar G. 1990. Chromatic mechanisms in striate cortex of macaque. J Neurosci 10:649-669.

Levitt JB, Kiper DC, Movshon JA. 1994. Receptive fields and functional architecture of macaque V2. J Neurophysiol 71:2517-2542.

Maloney LT. 1986. Evaluation of linear models of surface spectral reflectance with small numbers of parameters. J Opt Soc Am [A] 3:1673-1683.

Nathans J. 1989. The genes for color vision. Sci Am 260:42-49.

Schnapf JL, Kraft TW, Nunn BJ, Baylor DA. 1988. Spectral sensitivity of primate photoreceptors. Vis Neurosci 1:255-261.

Smith VC, Pokorny J. 1975. Spectral sensitivity of the foveal cone photopigments between 400 and 500 nm. Vision Res 15:161-171.

Stryer L. 1988. *Biochemistry*, 3rd ed. New York: Freeman.

Vos JJ, Walraven PL. 1971. On the derivation of the foveal receptor primaries. Vision Res 11:799-818.

Webster MA, Mollon JD. 1991. Changes in colour appearance following post-receptoral adaptation. Nature 349:235-238.

Wiesel TN, Hubel DH. 1966. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. J Neurophysiol 29:1115-1156.

Wyszecki G, Stiles WS. 1982. *Color Science—Concepts and Methods, Quantitative Data and Formulae*, 2nd ed. New York: John Wiley & Sons.

Young T. 1802. The Bakerian lecture. On the theory of light and colours. Philos Trans R Soc Lond 92:12-48.

Zeki SM. 1973. Colour coding in rhesus monkey prestriate cortex. Brain Res 53:422-427.

30

Audición

El oído tiene tres partes funcionales

- Oído externo
- Oído medio
- Oído interno

La audición comienza con la captación de la energía sonora por el oído

Anatomía funcional del caracol

- La membrana basilar es un analizador mecánico de la frecuencia de los sonidos
- El órgano de Corti es el lugar de transformación mecanoeléctrica del caracol
- En el caracol se amplifica mecánicamente la energía sonora

Procesamiento nervioso de la información auditiva

- Células ganglionares inervan las células ciliadas del caracol
- Las fibras del nervio coclear codifican la frecuencia y la intensidad de los estímulos
- El procesamiento del sonido comienza en los núcleos cocleares
- Núcleos intermedios del tronco encefálico intervienen en la localización del origen del sonido

La información auditiva se procesa en múltiples áreas de la corteza cerebral

La hipoacusia neurosensitiva es frecuente pero a menudo puede superarse

Resumen

LA EXPERIENCIA HUMANA SE enriquece gracias a nuestra capacidad para distinguir una notable gama de sonidos, desde la complejidad de una sinfonía a la calidez de una conversación o el opaco estruendo de un estadio. Esta capacidad depende de la casi milagrosa hazaña de las células ciliadas, los receptores del oído interno. Células ciliadas similares son también las responsables del sentido del equilibrio. La audición humana comienza cuando el caracol, el órgano receptor del oído interno cuya forma ha dado origen a su nombre, transforma la energía sonora en señales eléctricas y las envía al cerebro. Sin embargo, el caracol no es sólo un detector pasivo. La posibilidad de reconocer pequeñas diferencias entre los sonidos depende de la capacidad del sistema auditivo para distinguir entre los componentes de la frecuencia e informarnos tanto de los tonos como de las amplitudes existentes. En el caracol existen también amplificadores celulares que aumentan la sensibilidad auditiva y que son los responsables de las primeras fases del análisis de la frecuencia.

El número de células receptoras contenidas en los dos caracoles es algo superior a 30 000. Las células ciliadas llevan a cabo el proceso de transformación auditiva: reciben aferencias mecánicas que corresponden a los sonidos y las transforman en respuestas eléctricas que pueden ser enviadas al cerebro para su interpretación. Las células ciliadas pueden medir movimientos de dimensiones atómicas y transforman estímulos que varían desde impulsos estáticos a otros que poseen frecuencias de decenas de kilohercios. La lesión o el deterioro de las células ciliadas son los responsables de la mayoría de las hipoacusias en los casi 30 millones de estadounidenses que padecen una sordera importante.

La información fluye desde el caracol a los núcleos cocleares, desde los que la señal asciende por el tronco encefálico a través de una serie abundantemente interconectada

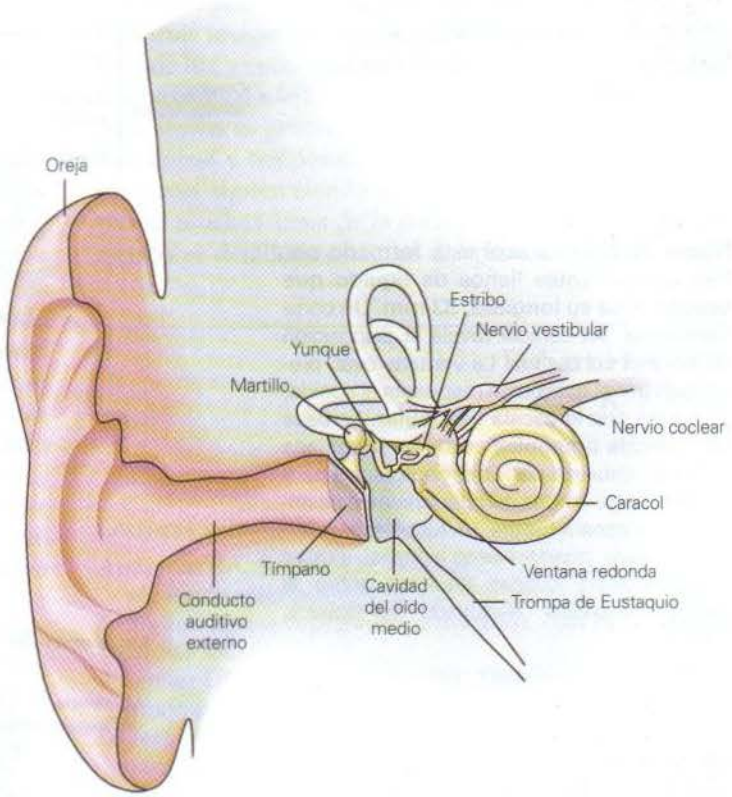


Figura 30-1. Estructura del oído humano. El oído externo, sobre todo la oreja, enfoca el sonido hacia el conducto auditivo externo. Los aumentos y las disminuciones alternativos de la presión del aire hacen vibrar al tímpano. Estas vibraciones viajan a través del oído medio lleno de aire gracias a tres huesos diminutos y unidos entre sí: el martillo, el yunque y el estribo. Las vibraciones del estribo estimulan el caracol, el órgano de la audición situado en el oído interno. (Adaptado por Noback, 1967.)

de núcleos de relevo. Los componentes del tronco encefálico son esenciales para localizar el origen del sonido y para suprimir los efectos de los ecos. Las regiones auditivas de la corteza cerebral analizan más a fondo la información auditiva y desmontan los patrones complejos de sonidos, como el lenguaje humano. En este capítulo se estudiarán el caracol y la forma en que consigue su notable rendimiento, se examinarán las vías del sistema auditivo en el sistema nervioso central, se describirá el análisis de los sonidos en el ser humano y se expondrán varias posibilidades terapéuticas para el tratamiento de la sordera.

El oído tiene tres partes funcionales

El sonido consiste en propagaciones alternativas de compresiones y rarefacciones que viajan a través de un medio elástico, el aire. Como nos recuerda el hecho de hacer un esfuerzo para gritar, la producción de estos cambios de presión requiere efectuar un trabajo en el aire mediante nuestro aparato vocal u otra fuente de sonido. Los sonidos transportan energía por el aire a una velocidad de alrededor de 340 m/s. Para oír, nuestros oídos deben captar esta energía mecánica, transmitirla al órgano receptor del oído y transformarla en señales eléctricas que el sistema nervioso pueda analizar. Estas tres tareas constituyen las funciones respectivas del oído externo, el oído medio y el oído interno (Fig. 30-1).

Oído externo

El componente más obvio del oído externo humano es la oreja, un pliegue prominente de la piel sostenido por cartílago, que actúa como reflector para captar eficazmente el sonido y enfocarlo hacia el conducto auditivo externo o canal auditivo, por un mecanismo muy parecido al de una antena parabólica cuando recoge la radiación electromagnética. La eficacia del oído externo para captar los sonidos procedentes de las distintas direcciones no es uniforme; la superficie arrugada de la oreja recoge mejor los sonidos de distintas frecuencias cuando proceden de posiciones distintas pero específicas con relación a la cabeza. La capacidad para localizar sonidos en el espacio, sobre todo a lo largo del eje vertical, depende sobre todo de las propiedades para reunir sonidos propias del oído externo. El conducto auditivo externo acaba en el tímpano, un fino diafragma que mide alrededor de 9 mm de diámetro.

Oído medio

El oído medio es una cámara ocupada por aire que se abre a la faringe, a la que está conectado por la trompa de Eustaquio. La energía mecánica derivada del sonido aerotransportado progresa a través del oído medio gracias al movimiento de tres diminutos huesecillos: el martillo, el yunque y el estribo. La base del martillo está fija-

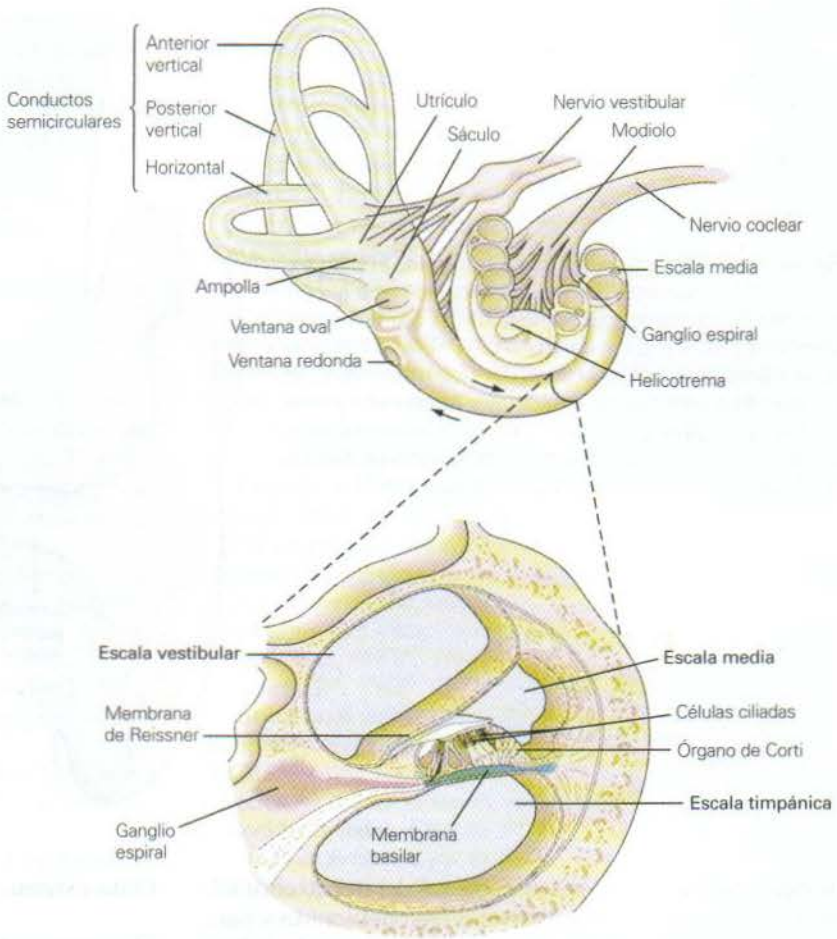


Figura 30-2. El caracol está formado por tres componentes llenos de líquido que ocupan toda su longitud, 33 mm. Un corte transversal del caracol revela la disposición de los tres conductos. La ventana oval, presionada por el estribo en respuesta al sonido, comunica con la **escala vestibular**. La base de la **escala timpánica** acaba en la ventana redonda, cubierta por una membrana fina y flexible. Entre ambos compartimientos se encuentra la **escala media**, un tubo lleno de endolinfa cuyo revestimiento epitelial incluye 16 000 células ciliadas situadas sobre la membrana basilar. (Adaptado de Noback, 1967.)

da al tímpano; su otro extremo se conecta mediante un ligamento con el yunque que, a su vez, lo hace de la misma forma con el estribo. La terminación aplanada de este último, el pie del estribo, se inserta en una apertura del hueso, la ventana oval, que protege el caracol. Los dos primeros huesecillos son reliquias evolutivas y sus antecedentes servían como componentes de la mandíbula de los reptiles ancestrales.

Oído interno

El caracol (o cóclea, del griego *cochlos*, palabra que designa al caracol) humano consiste en algo menos de tres vueltas de diámetro progresivamente menor, situadas dentro de una estructura cónica similar a la concha de un caracol, con un diámetro transversal de unos 9 mm, el tamaño de un garbanzo. Cubierto por una fina capa de hueso laminar, la totalidad del caracol está incluido en la densa estructura del hueso temporal. Las caras externa e interna de la superficie ósea del caracol están revestidas de capas de tejido conjuntivo, el endostio y el periostio.

A diferencia del verdadero caracol, el interior de la cóclea no contiene una sola cavidad, sino que tiene tres tubos llenos de líquido que giran de forma helicoidal alrededor de un núcleo óseo cónico, el modiolo (Fig. 30-2). Estudiando el caracol en un corte transversal en cualquier posición a lo largo de su trayecto espiral, el compartimiento superior lleno de líquido es la *escala vestibular*. La base de esta cámara corresponde a la ventana oval, sellada por el pie del estribo. La cámara inferior es la *escala timpánica*, que también dispone de una apertura basal, la ventana redonda, cerrada por un diafragma elástico. La *escala media*, o conducto coclear, separa los otros dos componentes a lo largo de casi todo su recorrido; las escalas vestibular y timpánica se comunican entre sí en el helicotrema, una interrupción del conducto coclear situada en el vértice del caracol. La escala media se mantiene unida por un par de tabiques elásticos. La fina membrana vestibular (membrana de Reissner) separa la escala media de la escala vestibular. La membrana basilar, que separa la escala media de la escala timpánica subyacente, es una estructura compleja en la que tiene lugar la transformación auditiva.

La audición comienza con la captación de la energía sonora por el oído

Los experimentos psicofísicos demuestran que percibimos un incremento aproximadamente equivalente de sonido por cada aumento de 10 veces de la amplitud del estímulo sonoro. Este tipo de relación es característico de muchos de nuestros sentidos y constituye la base de la ley de Weber-Fechner (véase el Capítulo 21). Para representar la intensidad del sonido de una forma que corresponda al sonido percibido, resulta útil utilizar la escala logarítmica. De esta forma, el nivel N de cualquier sonido puede expresarse (en unidades de decibelios del nivel de presión del sonido o dB NPS) como

$$N = 20 \times \log_{10}\left(\frac{P}{P_{ref}}\right),$$

donde P, la magnitud del estímulo, viene dada por la raíz cuadrada media de la presión del sonido (en unidades Pascal o Pa). Para un estímulo sinusoidal, la amplitud máxima supera la raíz cuadrada media en un factor de raíz cuadrada de 2. Como nivel de referencia de esta escala, se define 0 dB NPS como la presión de sonido cuyo valor de raíz cuadrada media es de 20 μPa. Esta intensidad corresponde al umbral aproximado de audición humana de 4 kHz, frecuencia a la que nuestros oídos son más sensibles.

El hecho de que el sonido consiste en compresiones y expansiones del aire resulta evidente cuando un ruido fuerte hace sonar una ventana. El ruido más fuerte tolerable para el ser humano, cuya intensidad es de alrededor de 120 dB NPS, produce una alteración transitoria de la presión atmosférica local (alrededor de 10^5 Pa) en una proporción muy inferior al 0.1 %. Sin embargo, este cambio ejerce una fuerza de oscilación de ±28 Pa sobre una ventana de 1 metro de lado. La experiencia nos dice que para hacer sonar la ventana empujándola hay que ejercer una fuerza considerable, de alrededor de ±30 kg. Un tono suave pero claramente audible con una intensidad de 10 dB NPS produce un cambio de la presión periódica de sólo ±90 μPa en el conducto auditivo; en este caso, la fracción de cambio de la presión local es inferior a $\pm 10^{-9}$.

A pesar de esta diminuta magnitud, los aumentos y disminuciones de la presión del aire causados por los sonidos empujan y traccionan eficazmente el tímpano, desplazándolo hacia dentro o hacia fuera. Los movimientos timpánicos desplazan el martillo fijado a su superficie interna. Los movimientos posteriores de los huesecillos son complejos y dependen tanto de la frecuencia como de la intensidad del sonido. Sin embargo, en términos simples, las acciones de estos huesecillos pueden compararse con las de dos palancas interconectadas, el martillo y el yunque, y un pistón, el estribo. El impulso del yunque desplaza alternativamente el estribo, empujándolo o retirándolo de la ventana oval. El pie del estribo actúa así como un pistón, que empuja y atrae de forma cíclica el líquido de la escala vestibular.

Como la energía de las señales acústicas suele ser muy pequeña, las alteraciones de la estructura normal del oído medio pueden determinar hipoacusias *de conducción*, de las que existen dos formas especialmente frecuentes. Una de ellas se debe al desarrollo de tejido cicatricial como consecuencia de una infección del oído medio (otitis media) y puede inmovilizar el tímpano o los huesecillos; la otra se debe a una proliferación de hueso en las uniones ligamentosas de los huesecillos (otoesclerosis) y puede impedir la normal libertad de movimientos de éstos; es un cuadro crónico de causa desconocida que puede provocar una sordera grave.

El médico puede explorar la hipoacusia de conducción recurriendo a la sencilla prueba de Rinné. Se pide al paciente que compare la intensidad del sonido de un diapasón que se mantiene en el aire cerca del oído afectado con la intensidad que percibe cuando la base del diapasón se coloca sobre su cabeza, por ejemplo, inmediatamente detrás de la oreja. Si este último estímulo se percibe mejor, la vía de conducción del paciente podría estar alterada, pero el oído interno podría hallarse intacto. Por el contrario, si la conducción ósea no resulta más eficaz que la estimulación por vía aérea, el paciente podría tener una lesión del oído interno, es decir, una hipoacusia neurosensitiva. El diagnóstico de hipoacusia de conducción es importante, ya que las intervenciones quirúrgicas son muy eficaces: la extirpación del tejido cicatricial o la reconstrucción de la vía de conducción con una prótesis interna pueden restablecer una audición excelente en muchos casos.

La acción del estribo en la ventana oval produce cambios de presión que se propagan por todo el líquido de la escala vestibular a la velocidad del sonido. Sin embargo, como la perilinfa acuosa no puede comprimirse, el efecto fundamental del movimiento del estribo es el desplazamiento del líquido de la escala vestibular en una dirección no limitada por un obstáculo firme: hacia el tabique coclear elástico. Cuando el líquido choca con la parte inferior del tabique coclear, el movimiento incrementa la presión en la escala timpánica y provoca un desplazamiento de la masa líquida, causante, a su vez, del abombamiento hacia fuera de la ventana redonda. De esta forma, cada ciclo de estímulos sonoros da origen a un ciclo completo de movimientos hacia arriba y abajo de un volumen minúsculo de líquido en cada una de las tres cámaras del oído interno. A continuación, el desplazamiento de la membrana basilar permite la percepción de este movimiento.

Anatomía funcional del caracol

La membrana basilar es un analizador mecánico de la frecuencia de los sonidos

Las propiedades mecánicas de la membrana basilar son esenciales para la función del caracol. Para apreciarlas, supongamos que sus dimensiones y propiedades mecá-

nicas son uniformes en toda su longitud, unos 33 mm. En estas condiciones, una diferencia de presión fluctuante entre la escala vestibular y la escala timpánica debida a las ondas sonoras movería la totalidad de la membrana basilar hacia arriba y hacia abajo, con desplazamientos similares en todos los puntos (Fig. 30-3C). Esto ocurriría fuera cual fuera la frecuencia de la estimulación; cualquier diferencia de presión entre las escala vestibular y timpánica se propagaría por todas estas cámaras en un intervalo de microsegundos y la membrana basilar estaría sometida a fuerzas similares en toda su longitud. Esta forma simple de movimiento de la membrana basilar es la que se produce en los órganos auditivos de algunos reptiles y pájaros.

La característica esencial de la membrana basilar del caracol de los mamíferos es que sus propiedades mecánicas no son uniformes, sino que cambian de manera continua a lo largo de ella. En su extremo apical, la amplitud de la membrana basilar humana es cinco veces mayor que en la base del caracol. Es decir, a medida que las cámaras del caracol se van haciendo mayores desde el vértice a la base del órgano, la membrana basilar *disminuye* de grosor. Además, la membrana basilar es relativamente fina y flácida en el vértice de la cóclea y más gruesa y tensa en la base. Debido a esta variación en sus propiedades, la membrana basilar no es como la cuerda de un instrumento musical sino que se parece más a un conjunto de cuerdas que varían desde las de mayor grosor de un contrabajo a las más finas de un violín.

Debido a la variación sistemática de las propiedades mecánicas a lo largo de la membrana basilar, su estimulación por un tono puro da lugar a un movimiento complejo y elegante de la membrana. En cualquier instante, el tabique está sometido a un patrón de movimientos arriba y abajo en toda su longitud, pero cuya amplitud alcanza su máximo valor en un punto determinado. A lo largo de un ciclo sonoro completo, cada segmento de la membrana basilar sufre también un ciclo de vibración completo (Fig. 30-3D). Sin embargo, no sucede lo mismo con las diversas partes de la membrana, que oscilan en fase unas con otras. La consecuencia es que algunas partes de la membrana se mueven hacia arriba mientras otras lo hacen hacia abajo. Como demostró por primera vez Georg von Békésy con iluminación estroboscópica, el patrón global de movimiento de la membrana es una onda que se desplaza. Cada onda alcanza su amplitud máxima en la posición aproximada de la frecuencia de estimulación, para después disminuir rápidamente de tamaño a medida que progresa hacia el vértice del caracol. Una onda que viaja en sentido ascendente por la membrana basilar recuerda a una ola marina rolando hacia la playa: a medida que se acerca a ésta, su cresta crece hasta alcanzar una altura máxima, después rompe y se desvanece.

Aunque la analogía de la ola marina presta algún sentido al aspecto del movimiento de la membrana basilar, la conexión entre el movimiento de onda que se desplaza del tabique y el movimiento de una ola es totalmente metafórico, ya que las bases físicas de ambos fenómenos son muy distintas. La energía transportada por una ola marina reside en el momento de una masa de agua empujada por el viento. Por el contrario, la mayor parte de la energía desencadenada por el movimiento de cada segmento de la membrana basilar procede del movimiento de las masas líquidas situadas por encima y por debajo de ella. A su vez, estos líquidos están siendo dirigidos continuamente hacia arriba y hacia abajo por la energía suministrada por los movimientos de pistón que efectúa el estribo sobre la membrana oval.

La variación de las propiedades mecánicas justifica también el hecho de que la membrana basilar de los mamíferos está sintonizada para una serie de frecuencias a lo largo de su trayecto. En el vértice del caracol humano, el tabique responde mejor a las frecuencias audibles más bajas, de menos de unos 20 Hz. En el extremo opuesto, en la base del caracol, la membrana basilar responde a frecuencias de hasta 20 kHz. Las frecuencias intermedias se encuentran representadas a lo largo de la membrana basilar de una forma continua (Fig. 30-3E). Hermann Helmholtz fue el primero en comprender que la forma de operar de la membrana basilar es esencialmente opuesta a la de un piano. El piano *sintetiza* un sonido complejo combinando los tonos puros producidos por numerosas cuerdas que vibran; el caracol *descompone* los sonidos, limitando la acción de cada tono componente a un segmento concreto y separado de la membrana basilar.

La disposición de las frecuencias de vibración en la membrana basilar es un ejemplo de un *mapa tonotópico*. La relación entre la frecuencia y la posición características sobre la membrana basilar varía de forma continua y monotónica, pero no es lineal. Por el contrario, el *logaritmo* de la mejor frecuencia es aproximadamente proporcional a la distancia hasta el vértice del caracol. Así, las frecuencias de 20 a 200 Hz, las situadas entre 200 Hz y 2 kHz, y las que se extienden entre 2 kHz y 20 kHz se localizan cada una sobre una tercera parte, aproximadamente, de la longitud de la membrana basilar.

El análisis de la respuesta del tabique a un sonido complejo ilustra la forma de trabajar de la membrana basilar. Por ejemplo, un sonido vocal del lenguaje humano suele comprender, en cada momento, tres componentes de frecuencia dominante. Las mediciones de la presión del sonido fuera de un oído expuesto a un sonido de este tipo revelarían una señal compleja, aparentemente caótica. De la misma forma, los movimientos del tímpano y los huesecillos que se producen como respuesta a un sonido vocal parecen muy complicados. Sin embargo, el movimiento de la membrana basilar es mucho más simple. Cada componente de la frecuencia del estímulo provoca una onda de desplazamiento que, en una primera aproximación, es independiente de las ondas desencadenadas por los otros componentes (Fig. 30-3F). La amplitud de cada onda de desplazamiento es proporcional, aunque de manera compleja, a la intensidad del compo-

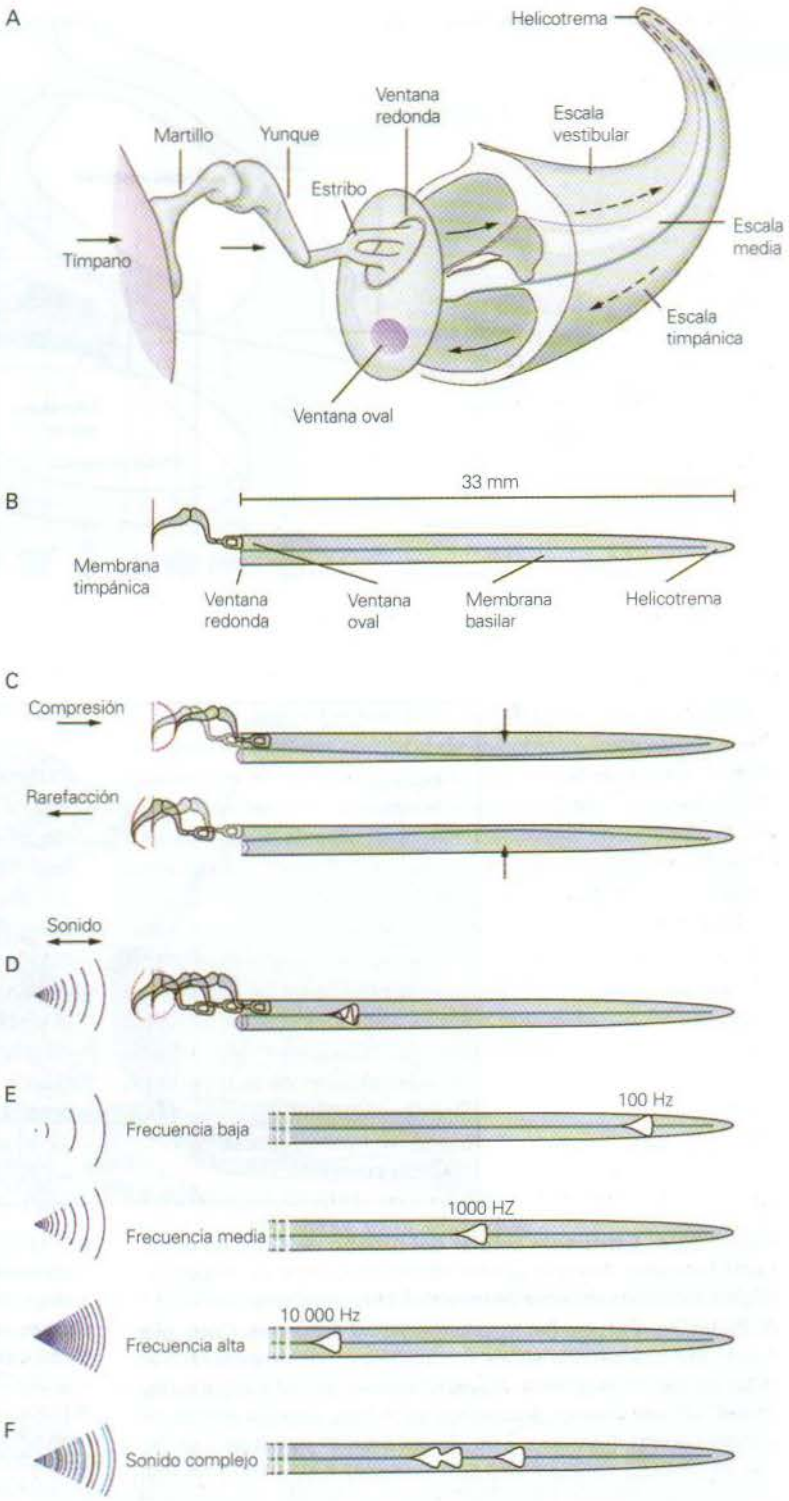


Figura 30-3. Movimiento de la membrana basilar.

A. Dibujo conceptual de un caracol desenrollado que muestra el flujo de la energía del estímulo. El sonido hace vibrar al tímpano, que pone en movimiento a los tres huesecillos del oído medio. El estribo, un hueso que actúa como un pistón sobre la ventana oval elástica, produce diferencias de presión oscilatorias que se propagan rápidamente a lo largo de la escala vestibular y la escala timpánica. Las diferencias de presión de baja frecuencia se desvían a través del helicotrema.

B. Una mayor simplificación del caracol convierte el órgano espiral en una estructura lineal y reduce los tres compartimientos llenos de líquido a dos, separados por la membrana basilar elástica.

C. Si las propiedades mecánicas de la membrana basilar fueran uniformes en toda su longitud, la compresión empujaría al tímpano y a los huesecillos hacia dentro, aumentado la presión en la escala vestibular y forzando hacia abajo a la membrana basilar (**arriba**). Obsérvese que el aumento de presión en la escala timpánica se contrarresta por la prominencia hacia fuera de la membrana que cubre la ventana redonda. En circunstancias similares, durante la rarefacción se producirían movimientos opuestos (**abajo**). En este dibujo y en **D** se han exagerado mucho los movimientos de los huesecillos.

D. Como, de hecho, las propiedades mecánicas de la membrana basilar cambian continuamente en toda su longitud, la estimulación oscilatoria causada por el sonido produce una onda de desplazamiento sobre la membrana. Se muestra esta onda junto con su desplazamiento máximo a lo largo de un ciclo completo. La magnitud del movimiento se ha exagerado mucho en dirección vertical; los sonidos más fuertes tolerables sólo mueven la membrana ±150 nm, una distancia a escala menor que la centésima parte de la amplitud de las líneas que representan a la membrana basilar en estas figuras.

E. Cada frecuencia de estimulación excita un movimiento máximo en una posición determinada a lo largo de la membrana basilar. Los sonidos de baja frecuencia como, por ejemplo, un estímulo de 100 Hz, hacen que la membrana basilar se mueva cerca del vértice, donde es relativamente amplia y flácida (**arriba**); los sonidos de frecuencias medias excitan la parte media de la membrana (**centro**) y las frecuencias más altas audibles la excitan en su base (**abajo**). La localización de las frecuencias de los sonidos en la membrana basilar es aproximadamente logarítmica.

F. La membrana basilar lleva a cabo un análisis espectral de los sonidos complejos. En este ejemplo, un sonido con tres frecuencias prominentes (como los tres componentes dominantes del lenguaje humano) excita el movimiento de la membrana basilar en tres regiones. Las células ciliadas de las posiciones correspondientes transforman las oscilaciones de la membrana basilar en potenciales receptores, que a su vez excitan las fibras nerviosas que inervan estas regiones concretas.

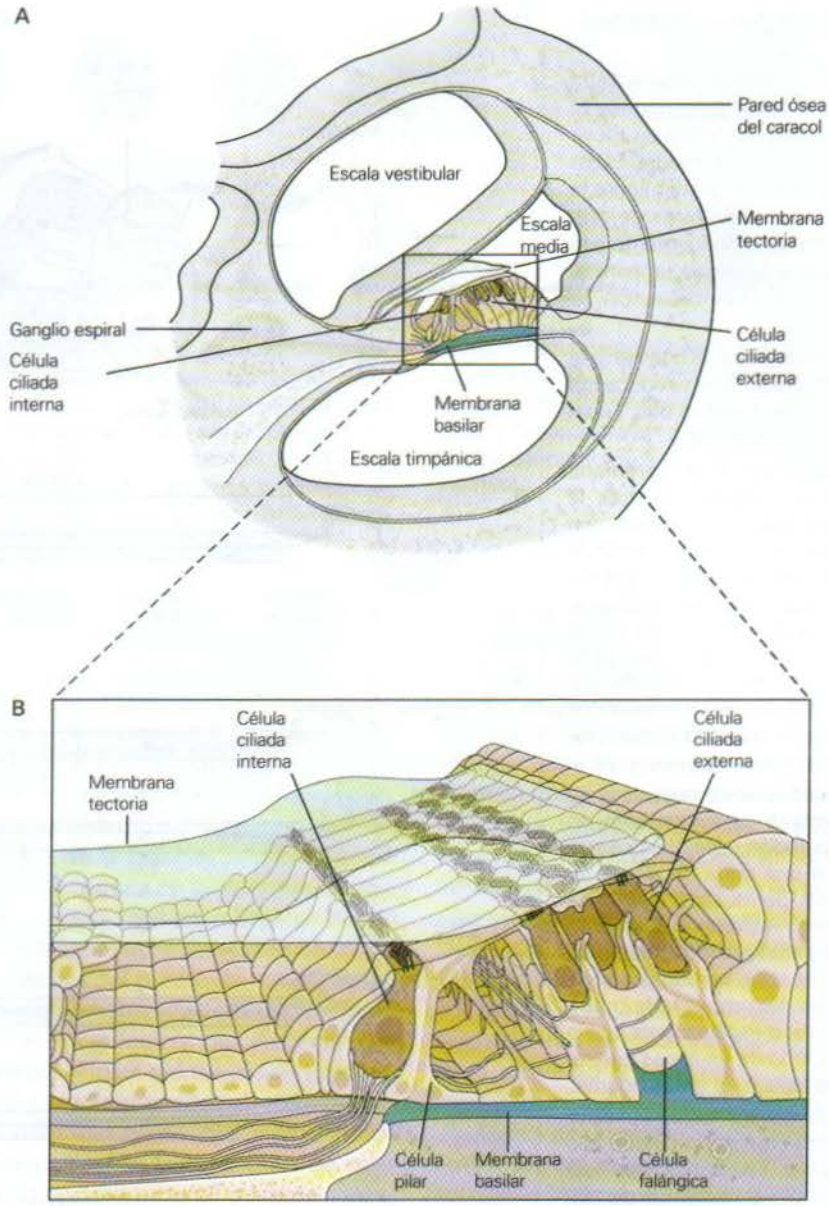


Figura 30-4. Estructura celular del órgano de Corti en el caracol humano. Aunque existen diferencias entre las especies, el plan básico es semejante en todos los mamíferos.

A. El órgano receptor del oído interno es el órgano de Corti, una banda epitelial situada sobre la membrana basilar elástica a lo largo de los 33 mm de su trayecto espiral. En este órgano hay 16 000 células ciliadas dispuestas en 4 filas: una fila simple de células ciliadas internas y 3 de células ciliadas externas. Los haces de cilios de estas células son sensibles a los estímulos mecánicos y sobresalen hacia la endolinfa, el líquido que ocupa la escala media. Los extremos de los haces de cilios de las células ciliadas externas están unidos a la superficie inferior de la membrana tectoria, un techo gelatinoso que se extiende a lo largo de toda la membrana basilar.

B. Estructura detallada del órgano de Corti. El haz de cilios de cada célula interna es una organización lineal de estereocilios celulares, mientras que el de cada célula externa es una empalizada más compleja, en forma de V, de estereocilios. Células falángicas y pilares separan y sostienen a las células ciliadas (véase Fig. 30-5A). De la fila central de células ciliadas externas se ha retirado una para que pueda verse el aspecto tridimensional de la relación entre las células de sostén y las ciliadas. El diámetro de una célula ciliada externa es de unos 7 μm. Los espacios vacíos en las bases de las células ciliadas externas están ocupados por las terminaciones nerviosas eferentes, que se han omitido en el dibujo.

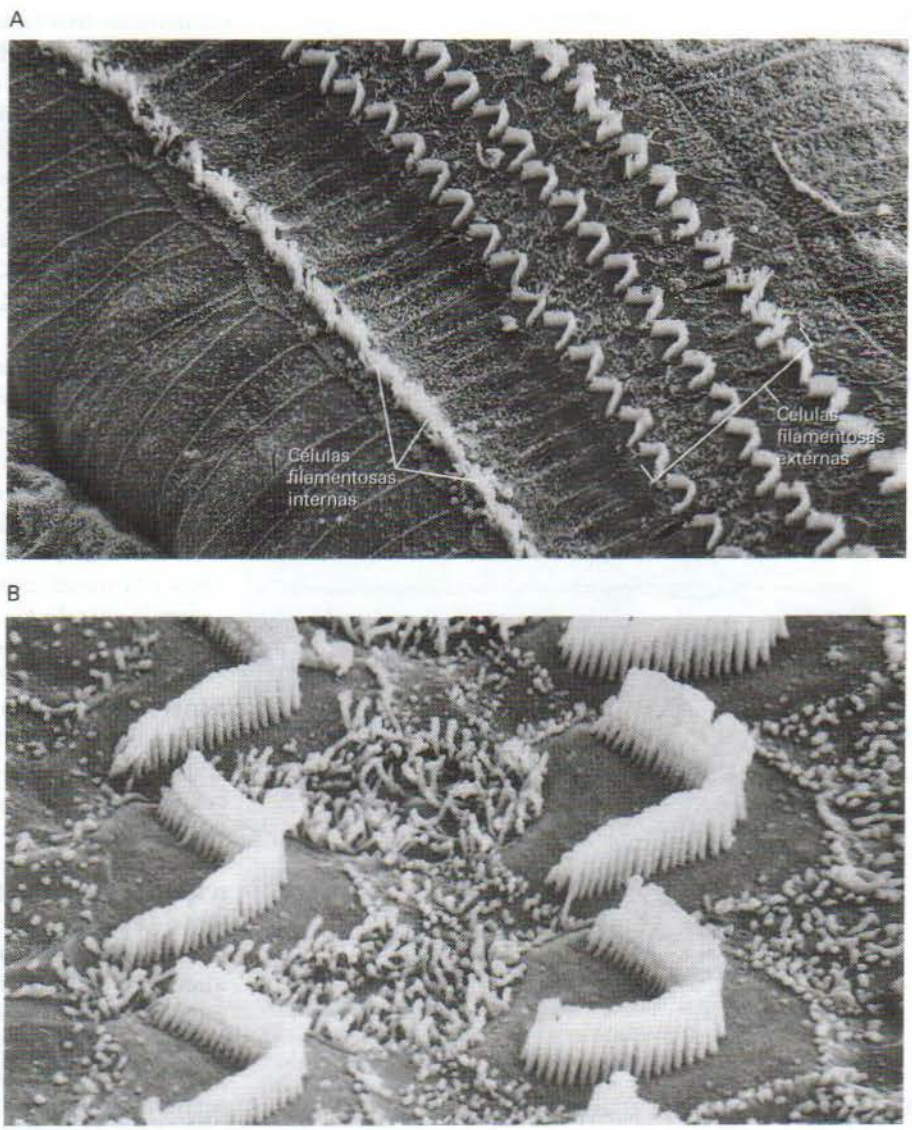


Figura 30-5. Microfotografías electrónicas de barrido del órgano de Corti tras la extirpación de la membrana tectoria.

A. En una fila única de células ciliadas internas, los estereocilios se disponen de forma lineal. Por el contrario, en las tres filas de células ciliadas externas, los estereocilios de cada una de ellas adoptan una configuración en V. Se observan las superficies de otros diversos tipos de células: las del surco espiral interno, los extremos de las células pilares internas, las prolongaciones de Deiters de las células falángicas y las superficies de las células de Hensen.

B. En esta imagen a mayor aumento se observa la configuración en V de los estereocilios de las células ciliadas externas. Las superficies apicales de las células ciliadas que rodean los estereocilios son lisas, mientras que las superficies de las células de sostén están repletas de microvellosidades.

nente de la frecuencia correspondiente. Además, cada onda que se desplaza alcanza su desplazamiento máximo en la posición de la membrana basilar adecuada para el componente de la frecuencia pertinente. De esta forma, la membrana basilar actúa como un analizador mecánico de frecuencias, distribuyendo la energía los estímulos a las células ciliadas dispuestas a lo largo de su trayecto según los diversos tonos puros que constituyan el estímulo. Gracias a este proceso, el patrón de movimiento de la membrana basilar comienza la codificación de la frecuencias e intensidades de un sonido.

El órgano de Corti es el lugar de transformación mecanoeléctrica del caracol

El órgano de Corti es el órgano receptor del oído interno, donde se encuentran las células ciliadas y diversos tipos de células de sostén. Aparece como un reborde epitelial que se extiende a lo largo de la membrana basilar (Fig. 30-4). Las aproximadamente 16 000 células ciliadas de cada caracol están inervadas por unas 30 000 fibras nerviosas aferentes, que transportan la información al cerebro a través del VIII par craneal. Como la membrana basilar propiamente dicha, tanto las células ciliadas como las fibras del nervio auditivo están organizadas de manera tonotópica: en cualquier posición a lo largo de la membrana basilar, su sensibilidad es óptima para una frecuencia determinada y las frecuencias se encuentran localizadas logarítmicamente en orden ascendente desde el vértice a la base del caracol.

El órgano de Corti contiene diversos tipos de células, la mayoría de función poco conocida, aunque cuatro de ellos son de evidente importancia. En primer lugar están las dos variedades de células ciliadas. Las *células ciliadas internas* forman una fila única de alrededor de 3500 células (Fig. 30-5). A partir del vértice del caracol se

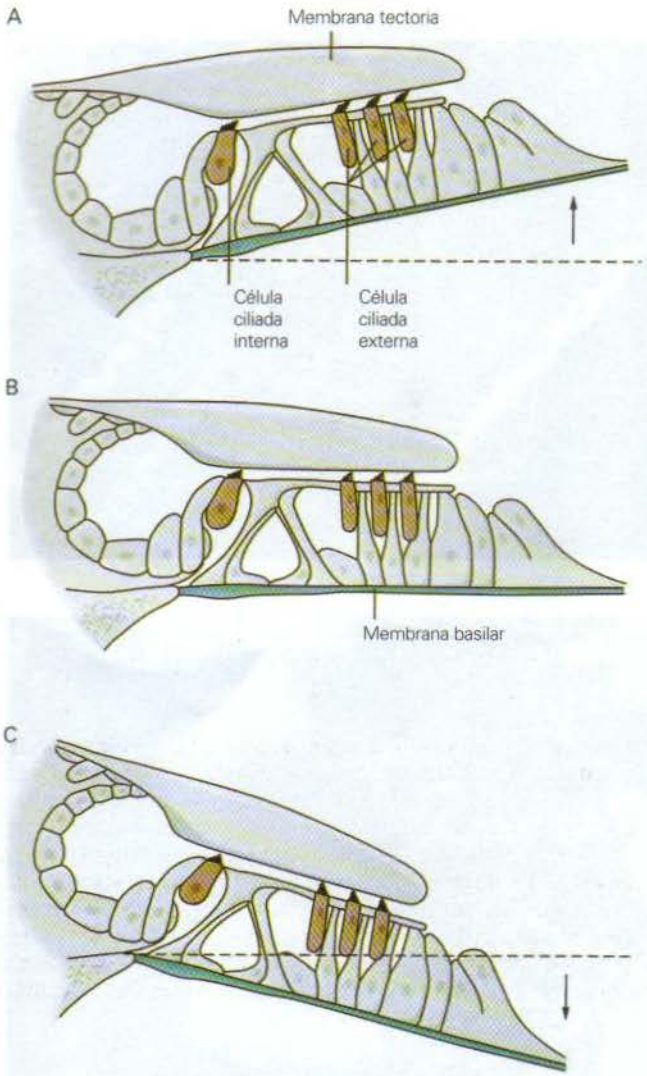


Figura 30-6. Las células ciliadas del caracol se estimulan cuando la membrana basilar se desplaza hacia arriba y abajo debido a las diferencias de presión entre los líquidos de las escalas vestibular y timpánica. Como este movimiento va acompañado de otro de cizallamiento entre la membrana tectoria y el órgano de Corti, los haces de cilios que unen a ambos se desvían. Esta desviación inicia la transformación mecanoeléctrica del estímulo. (Adaptado de Miller y Towe, 1979.)

A. Cuando la membrana basilar es empujada hacia arriba, el cizallamiento entre las células ciliadas y la membrana tectoria desvía los cilios en la dirección excitadora, es decir, hacia su borde alto.

B. En el punto medio de una oscilación, el haz de cilios recupera su posición de reposo.

C. Cuando la membrana basilar se mueve hacia abajo, el haz de cilios se desvía en dirección inhibitoria.

encuentran tres (a veces cuatro) filas de *células ciliadas externas* hasta completar un total de unas 12 000 células. En la base de estas células ciliadas externas se encuentran las células falángicas (de Deiters) que las sostienen; el espacio entre las células ciliadas internas y las externas está delimitado y sostenido mecánicamente por las células pilares (Figs. 30-4 y 30-5).

Un segundo reborde epitelial adyacente al órgano de Corti, pero por el lado interior, origina la membrana tectoria, una lámina gelatinosa voladiza que cubre el órgano de Corti (Fig. 30-4). En su base, las células interdentales fijan la membrana tectoria y, además, son responsables, al menos en parte, de su producción. El reborde distal sintonizado de la membrana tectoria forma una conexión frágil con el órgano de Corti y, lo que es más importante, los estereocilios más largos de las células ciliadas externas se encuentran íntimamente unidos a la superficie inferior de la membrana. De hecho, el acoplamiento de los haces de cilios a la membrana tectoria es tan fuerte que cuando se separa la membrana del órgano de Corti, los estereocilios de las células ciliadas quedan unidos a ella.

Las técnicas experimentales no han permitido aún examinar con detalle la forma en que el órgano de Corti se mueve cuando resulta expuesto al sonido. Sin embargo, la disposición geométrica del órgano sobre la membrana basilar y los movimientos medidos en esta última permiten deducir la forma en que la estimulación llega a las células ciliadas. Cuando la membrana basilar vibra como respuesta a un sonido, arrastra consigo al órgano de Corti y a la membrana tectoria que lo cubre. Sin embargo, debido a que las membranas basilar y tectoria se mueven alrededor de puntos de inserción distintos, sus desplazamientos oscilatorios van acompañados de movimientos de cizallamiento de atrás adelante entre la superficie superior del órgano de Corti y la superficie inferior de la membrana tectoria. Los haces de cilios ocupan el espacio existente entre ambas, por lo que también sufren desplazamientos (Fig. 30-6).

El desplazamiento mecánico de los haces de cilios es el estímulo adecuado que excita a cada célula ciliada del caracol y también el estímulo adecuado para las células ciliadas de los órganos vestibulares. Este desplazamiento se traduce en un potencial receptor (véase el Capítulo 31). Los potenciales receptores de las células del oído interno pueden alcanzar una amplitud de incluso 2 mV. Como sería de esperar por la sensibilidad direccional de las células, por su orientación geométrica en el órgano de Corti y por el hipotético movimiento de dicho órgano, el desplazamiento hacia arriba de la membrana basilar causa la despolarización de las células, mientras que el movimiento hacia abajo provoca su hiperpolarización (Fig. 30-6).

Como consecuencia de la disposición tonotópica de la membrana basilar, cada célula ciliada es más sensible a la estimulación en una frecuencia específica. Por término medio, las células ciliadas internas sucesivas difieren en su frecuencia característica en un 0.2 %; como compara-

ción, las cuerdas adyacentes de un piano están afinadas con frecuencias que difieren en un 6 %. Una célula ciliada del caracol es sensible también a una gama limitada de frecuencias tanto superiores como inferiores a su frecuencia característica. Esto se deduce del hecho de que una onda que se desplaza provocada por un estímulo sinusoidal puro se propaga de forma considerable a lo largo de la membrana basilar. Cuando un estímulo tiene un tono más agudo que el de la frecuencia característica de una célula determinada, la onda sobrepasa esta célula y alcanza su máximo algo más lejos en la espiral del caracol. Por otra parte, un tono más agudo hará que la onda alcance su cresta antes de llegar a la célula. No obstante, en todo caso, la membrana basilar se mueve en el lugar que ocupa la célula, por lo que ésta responde al estímulo.

La sensibilidad de una célula ciliada a las frecuencias puede representarse mediante una curva de sintonización. Para trazarla, se estimula repetidamente a la célula con tonos puros de numerosas frecuencias, similares a su frecuencia característica y superiores e inferiores a ella. Para cada frecuencia, se ajusta la intensidad de la estimulación hasta que la respuesta alcanza un nivel previamente definido. Por ejemplo, un investigador puede preguntarse qué intensidad del estímulo es necesaria para que cada frecuencia produzca un potencial receptor de 1 mV en una magnitud pico-a-pico. La curva de sintonización es un gráfico de la intensidad del sonido que se presenta logarítmicamente en decibelios de nivel de presión del sonido, en relación con la frecuencia del estímulo.

La curva de sintonización de una célula ciliada interna tiene una forma de V característica (Fig. 30-7). El extremo de la curva, que representa la frecuencia a la que se alcanza la respuesta previamente establecida como criterio con el estímulo de intensidad más baja, corresponde a la frecuencia característica de la célula. Los sonidos de frecuencia superior o inferior han de ser de mayor intensidad para excitar a la célula hasta lograr la respuesta definida como criterio. Debido a la forma de la onda de desplazamiento, la pendiente de la curva de sintonización es más pronunciada en el lado correspondiente a las frecuencias altas que en el de las bajas.

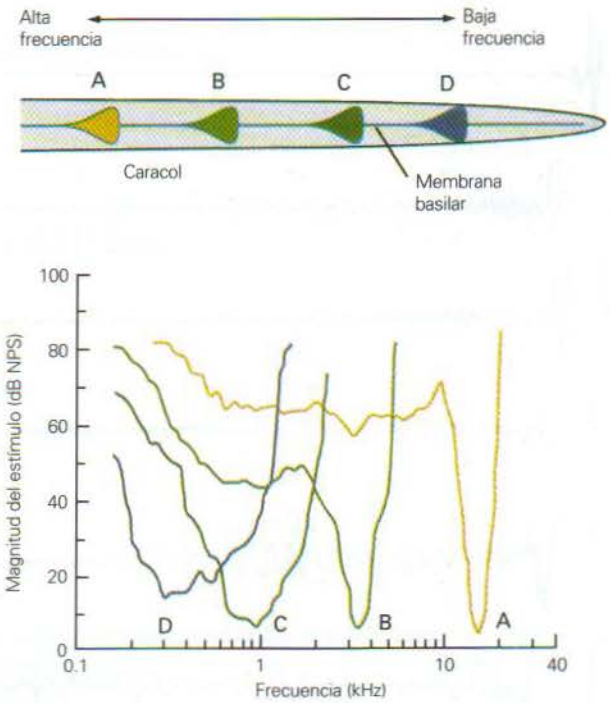


Figura 30-7. Curvas de sintonización de las células ciliadas cocleares. Para trazar una curva, el observador presenta los sonidos de cada frecuencia con amplitudes crecientes, hasta que la célula produce una respuesta previamente establecida (de criterio), 1 mV en este caso. De esta forma, la curva refleja el umbral de estimulación de la célula para distintas frecuencias. Cada célula es más sensible para una frecuencia específica, su frecuencia característica (o mejor). El umbral se eleva repentinamente (la sensibilidad disminuye bruscamente) a medida que aumenta o disminuye la frecuencia del estímulo. (Tomado de Pickles, 1988.)

En el caracol se amplifica mecánicamente la energía sonora

Aunque se trata de un proceso complejo, las propiedades hidrodinámicas y mecánicas del caracol pueden representarse mediante un modelo matemático de movimiento de membrana basilar. Los estudios de este modelo demuestran que el oído interno se enfrenta a un obstáculo para operar con eficiencia: una gran proporción de la energía del estímulo acústico debe destinarse a superar el efecto de amortiguamiento de los líquidos cocleares sobre el movimiento de membrana basilar y no en la excitación de las células ciliadas, lo que resultaría mucho más eficaz. No obstante, el rendimiento del caracol es extraordinariamente bueno. Casi todos los investigadores admiten que la sensibilidad del caracol es demasiado grande, y que su selectividad para la frecuencias auditivas es demasiado nítida, como para que sean el mero resultado de las propiedades mecánicas pasivas del oído interno. Por tanto, el caracol debe disponer de algún medio activo para amplificar la energía sonora.

Las mediciones de los movimientos de la membrana basilar con interferómetros láser sensibles sugieren que el caracol amplifica los sonidos. Cuando una preparación se estimula con sonidos de baja intensidad, se constata que el movimiento de la membrana es muy selectivo para las frecuencias. Sin embargo, a medida que aumenta la intensidad del sonido, la sensibilidad de la membrana disminuye con rapidez y su sintonización se hace menos nítida: la sensibilidad del movimiento de membrana basilar con una estimulación de 80 dB es inferior al 1 % del que se observa con una estimulación de 10 dB. Es interesante señalar que la sensibilidad previsible a partir de los

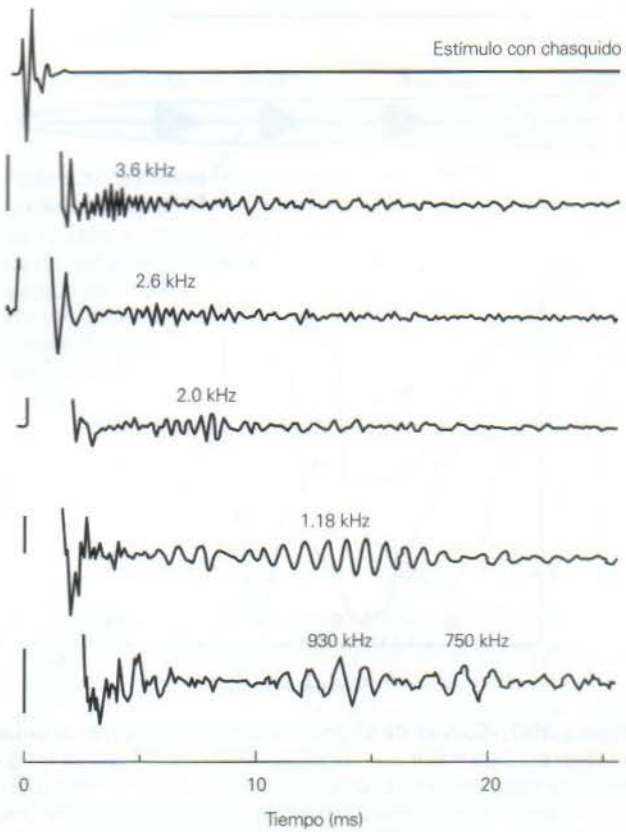


Figura 30-8. Las emisiones otoacústicas provocadas constituyen una prueba de la existencia de un amplificador coclear. La amplificación mecánica de las vibraciones en el interior del caracol es un proceso activo que potencia la sensibilidad de la audición (véase la Fig. 30.9). Estos registros corresponden a las emisiones otoacústicas de los oídos de cinco personas. En cada una de ellas se hizo un breve chasquido en el oído mediante un altavoz en miniatura. Algunos milisegundos después, un diminuto micrófono colocado en el conducto auditivo externo detectó uno o varios grupos de sonidos emitidos por el oído. (Tomado de Wilson, 1980.)

estudios efectuados con modelos corresponde a la encontrada con estímulos de alta intensidad. Estos resultados indican que el movimiento de la membrana basilar aumenta más de 100 veces durante la estimulación de baja intensidad, pero que este efecto se agota progresivamente a medida que aumenta la potencia del estímulo.

Aparte de las pruebas circunstanciales, según las cuales el rendimiento del oído interno requiere amplificación, existen otras dos observaciones que apoyan la idea de que el caracol posee un amplificador mecánico. En primer lugar, tras la estimulación de un oído humano normal con un chasquido, el observador puede medir la emisión subsiguiente de una o varias pulsaciones de sonidos procedentes del oído. Cada pulsación consiste en un sonido con una banda de frecuencia limitada. Los sonidos de alta frecuencia se emiten con la menor de las latencias, unos 5 ms, mientras que las emisiones de baja frecuencia se producen tras un intervalo de incluso 20 ms (Fig. 30-8). Estas *emisiones otoacústicas provocadas* no son simples ecos acústicos, sino que representan la emisión, desencadenada por la estimulación acústica, de una energía mecánica por el caracol.

Una segunda y más concluyente manifestación de la amplificación activa del caracol es la emisión otoacústica espontánea. Si se utiliza un micrófono de sensibilidad adecuada para medir la presión del sonido en los conductos auditivos de una persona en un entorno tranquilo, la mayoría de los oídos humanos emiten continuamente uno o varios tonos puros. Aunque, en general, se trata de sonidos demasiado débiles como para que sean audibles por los demás, el fenómeno ha sido descrito por médicos que han percibido sonidos procedentes de oídos de recién nacidos. No existe razón alguna para creer que las emisiones otoacústicas espontáneas sean una parte necesaria del proceso de transformación; parece más probable que un proceso de amplificación en el caracol sirva habitualmente para contrarrestar los efectos de amortiguación viscosa de los líquidos cocleares en la membrana basilar. Al igual que los altavoces silban cuando su ganancia es excesiva, el oído emite sonidos cuando el amplificador coclear se halla demasiado activo.

¿Cuál es la fuente de emisiones otoacústicas espontáneas y provocadas y también, probablemente, de la amplificación coclear? Existen diversos datos que implican a las células ciliadas externas como elementos que potencian la sensibilidad coclear y la selectividad de las frecuencias y que, por tanto, serían las encargadas de proporcionar la fuente de energía de la amplificación. Las células ciliadas externas sólo emiten ocasionales proyecciones hacia el sistema nervioso central a través de las vías aferentes. Sin embargo, reciben una amplia inervación eferente, cuya activación disminuye la sensibilidad coclear y la discriminación de las frecuencias. La ablación farmacológica de las células ciliadas externas con fármacos de ototoxicidad selectiva degrada las respuestas del oído de una forma aún más profunda.

Cuando recibe un estímulo eléctrico, la célula ciliada externa muestra movilidad: el cuerpo celular se acorta cuando se despolariza y se alarga cuando se hiperpolariza (Fig. 30-9). La energía necesaria para estos movimientos procede del campo eléctrico creado experimentalmente, más que de la hidrólisis de ningún sustrato rico en energía como el ATP. Por tanto, parece posible que la amplificación coclear se produzca cuando las células ciliadas externas transforman la estimulación mecánica de sus haces de cilios en potenciales de receptor. El movimiento del cuerpo celular como respuesta a los cambios del potencial de la membrana celular podría aumentar el movimiento de membrana basilar.

Aunque una célula ciliada externa puede retroceder bajo la influencia de una estimulación eléctrica *in vitro*, no se sabe con certeza si este movimiento constituye el único motor de la sintonización coclear y de la emisión

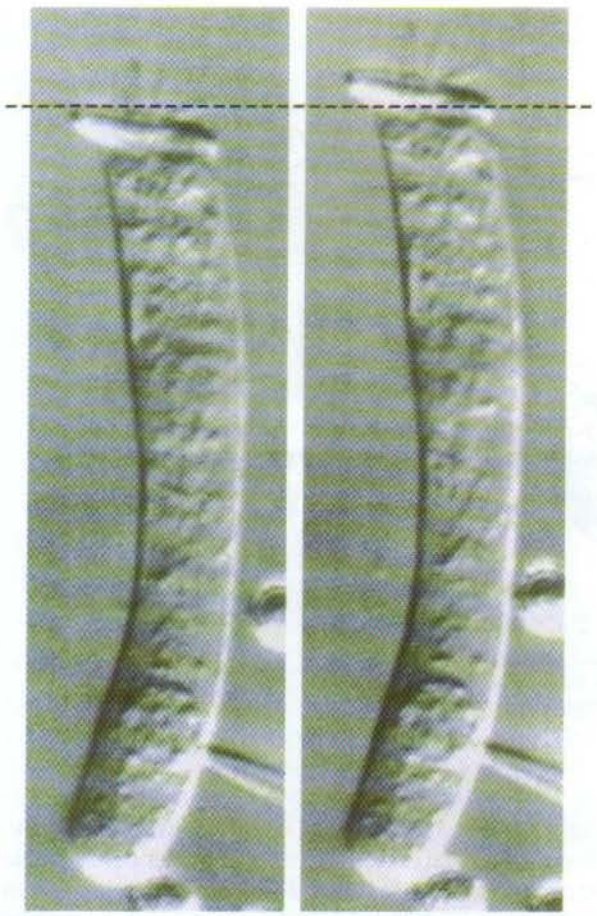


Figura 30-9. La amplificación coclear depende del movimiento de las células ciliadas. Cuando el electrodo situado en la base de esta célula ciliada externa aislada provoca su despolarización, el cuerpo celular se acorta (**izquierda**). Por el contrario, la hiperpolarización hace que la célula se alargue (**derecha**). Los movimientos oscilatorios de las células ciliadas externas podrían proporcionar la energía mecánica que amplifica el movimiento de la membrana basilar y, por tanto, potencia la sensibilidad de la audición humana. (Tomado de Holley y Ashmore, 1988.)

otoacústica. Como la sintonización nítida, la gran sensibilidad y las emisiones otoacústicas se observan también en animales que no tienen células ciliadas externas, debe existir otro proceso activo que complemente el movimiento de dichas células. Es posible que los haces de cilios, además de recibir estímulos, posean también actividad mecánica. Se ha demostrado que estos haces efectúan movimientos de ida y vuelta y que ejercen fuerzas pulsátiles contra los estímulos de sonda; contienen una forma de miosina que podría actuar como molécula motora del movimiento activo. Sin embargo, se desconoce si los haces de cilios pueden generar fuerzas a las muy altas frecuencias con las que se observan selectividad de frecuencia y emisiones otoacústicas en el caracol de los mamíferos.

Procesamiento nervioso de la información auditiva

Células ganglionares inervan las células ciliadas del caracol

La información fluye desde las células ciliadas del caracol a las neuronas cuyos cuerpos celulares residen en el ganglio coclear. Como este ganglio sigue un trayecto espiral en el interior del núcleo óseo (*modiolo*) de la espiral del caracol, también recibe el nombre de *ganglio espiral*. El número de células ganglionares que inervan las células ciliadas de cada oído interno es de 30 000. La especialización morfológica del contacto sináptico aferente de las células ciliadas indica que la transmisión entre las células ciliadas internas y las neuronas es de tipo químico (véase el Capítulo 31). En las especies estudiadas se ha observado una liberación de tipo cuántico del transmisor sináptico glutamato.

El patrón de inervación aferente del caracol humano subraya la distinción funcional entre las células ciliadas internas y externas. Al menos el 90 % de las células ganglionares del caracol termina en las células ciliadas internas (Fig. 30-10). Cada axón inerva una sola célula ciliada, pero cada célula ciliada interna dirige sus eferencias a varias fibras nerviosas (un promedio de casi 10). Esta disposición tiene tres consecuencias importantes. La primera es que la información nerviosa que origina la audición procede casi por completo de las células ciliadas internas, que dominan las aferencias recibidas por las células ganglionares cocleares. La segunda es que las eferencias de cada célula ciliada interna son recogidas por muchas fibras nerviosas, que codifican de forma independiente la información sobre la frecuencia y la intensidad de los sonidos. Por tanto, cada célula ciliada lleva hacia el encéfalo una información de naturaleza algo distinta a través de axones diferentes. Por último, en cualquier punto de la espiral del caracol o en cualquier posición del ganglio espiral, las neuronas responden mejor a la estimulación por la frecuencia característica de las células ciliadas contiguas. La organización tonotópica de las vías nerviosas auditivas debe comenzar lo antes posible en una localización inmediatamente postsináptica a las células ciliadas internas.

El número de células ganglionares cocleares que inervan las células ciliadas externas es relativamente escaso y cada una de estas células ganglionares extiende sus terminales ramificadas a numerosas células ciliadas externas. Aunque se sabe que los axones de las células ganglionares que inervan las células ciliadas externas llegan al sistema nervioso central, el número de estas neuronas es tan escaso que se ignora si sus proyecciones contribuyen de forma significativa al análisis de los sonidos.

El patrón de inervación eferente de las células ciliadas cocleares completa el de la inervación aferente. La inervación eferente que reciben las células ciliadas in-

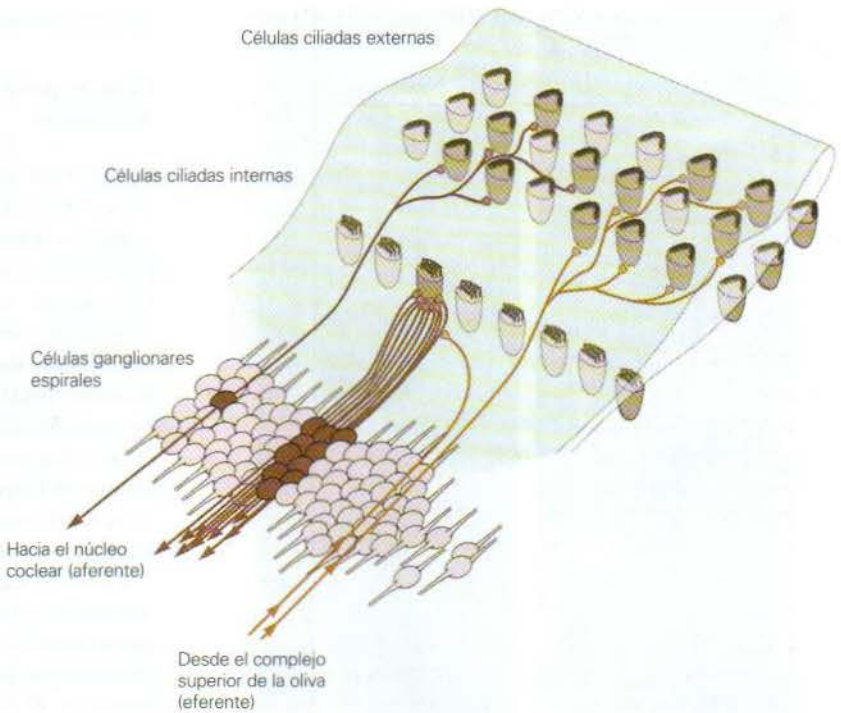


Figura 30-10. Inervación del órgano de Corti. La gran mayoría de los axones aferentes acaba sobre las células ciliadas internas, cada una de las cuales constituye la terminación única de una media de 10 axones. Algunos axones aferentes de pequeño calibre proporcionan una inervación difusa a las células ciliadas externas. Los axones eferentes inervan sobre todo las células ciliadas externas y lo hacen de forma directa. Por el contrario, la inervación eferente de las células ciliadas internas es escasa y predominantemente axoaxónica, en las terminaciones de las fibras nerviosas aferentes. (Adaptado de Spoendlin, 1974.)

ternas es escasa; sin embargo, inmediatamente por encima de las células ciliadas existen amplios contactos sinápticos entre las terminales axonales eferentes y las terminaciones de las fibras nerviosas aferentes. Por el contrario, las células ciliadas externas establecen amplias conexiones con los nervios eferentes sobre sus superficies basolaterales. Cada célula ciliada externa tiene sobre ella varias terminales eferentes que ocupan gran parte del espacio existente entre su base y la célula falángica.

Las fibras del nervio coclear codifican la frecuencia y la intensidad de los estímulos

La sensibilidad acústica de los axones del nervio coclear es una imagen en espejo del patrón de inervación de las células ganglionares espirales. Cada axón responde mejor a la estimulación por un sonido de una frecuencia determinada, su frecuencia característica. Los estímulos de frecuencia superior o inferior también despiertan respuestas, pero sólo cuando su intensidad es mayor. La respuesta de un axón puede caracterizarse por una curva de sintonización, que, como las curvas de movimiento de membrana basilar o de sensibilidad de las células ciliadas, tiene forma de V. Las curvas de sintonización de las fibras nerviosas de distintas frecuencias características son parecidas entre sí, pero se sitúan separadas a lo largo de la abscisa, de forma que las frecuencias características ocurren en un intervalo de posiciones que corresponde a la variedad de frecuencias audibles.

La relación entre el nivel de presión del sonido y la velocidad de activación de cada fibra del nervio coclear es aproximadamente lineal. Debido a esta relación entre nivel y presión del sonido, se deduce que la presión del sonido es codificada logarítmicamente por la actividad neuronal. Los sonidos muy fuertes saturan la respuesta de la neurona; como un potencial de acción y el posterior período refractario duran alrededor de 1 ms, la mayor velocidad de activación sostenible es de cerca de 500 picos por segundo. Incluso entre las fibras nerviosas de frecuencia característica similar, el umbral de respuesta varía de unos axones a otros.

Es característico que los índices de activación espontánea de las fibras nerviosas más sensibles, aquellas cuyo umbral de respuesta desciende hasta alcanzar casi 0 dB NPS, sean elevados y que produzcan respuestas de saturación ante estímulos de intensidad moderada, de alrededor de 40 dB NPS. En el extremo opuesto, algunas fibras aferentes tienen menos actividad espontánea y umbrales mucho más altos, pero proporcionan respuestas graduadas a las intensidades de estimulación que superan los 100 dB NPS. Los patrones de actividad de la mayoría de las fibras oscilan entre estos extremos.

Las diferencias de capacidad de respuesta de las neuronas tienen su origen en las sinapsis entre las células ciliadas internas y las fibras nerviosas aferentes. Las terminaciones nerviosas situadas sobre la superficie de una célula ciliada en la zona más cercana al eje de la espiral del caracol pertenecen a las neuronas aferentes de sensibilidad y actividad espontánea más bajas. Por el contra-

rio, las terminaciones situadas sobre el lado opuesto de las células ciliadas son las de las neuronas aferentes de mayor sensibilidad. Por tanto, la inervación múltiple de cada célula ciliada interna no es totalmente redundante sino que, debido a las diferencias sistemáticas de la velocidad de liberación del transmisor, de la capacidad de respuesta postsináptica, o de ambas cosas, la eferencia procedente de una célula ciliada determinada se dirige por varios canales paralelos de sensibilidad y orden dinámico diferentes.

La pauta de activación de las fibras del VIII par craneal tiene componentes tanto fásicos como tónicos. Un tono presentado durante pocos segundos induce al principio una activación enérgica. Sin embargo, después se produce la adaptación y la frecuencia de activación disminuye hasta una meseta que se mantiene durante unas decenas de milisegundos. Cuando el estímulo desaparece, suele producirse un cese transitorio de la actividad de una evolución temporal similar y que termina con la recuperación del ritmo de activación espontáneo (Fig. 30-11).

Cuando se presenta un estímulo periódico del tipo de un tono puro, el patrón de activación de una fibra del VIII par codifica la información relativa a la periodicidad del estímulo. Por ejemplo, con un tono de frecuencia relativamente baja emitido a una intensidad moderada, una fibra nerviosa podría producir un pico durante cada ciclo de estimulación. La fase de la activación también es estereotipada: por ejemplo, cada potencial de acción podría tener lugar durante la fase comprensiva del estímulo. Cuando la frecuencia del estímulo aumenta, éste termina por llegar con demasiada rapidez a la fibra nerviosa, cuyos potenciales de acción no pueden ya seguir al estímulo ciclo a ciclo. Sin embargo, el bloqueo de fase persiste hasta que se alcanzan frecuencias superiores a 4 kHz; la fibra puede activarse sólo cada pocos ciclos del estímulo, pero seguirá haciéndolo en una fase determinada del ciclo de estimulación.

La periodicidad de la activación neuronal potencia la transmisión de la información sobre la frecuencia del estímulo. Cualquier estímulo específico de tono puro e intensidad suficiente activará numerosas fibras del nervio auditivo. Las fibras cuya frecuencia característica coincida con la frecuencia del estímulo comenzarán a responder cuando la intensidad de éste sea menor y responderán de forma más enérgica cuando la intensidad sea moderada. También responderán otras fibras nerviosas de frecuencias características próximas, si bien de una forma menos enérgica. No obstante, sean cuales sean sus características de frecuencia, todas las fibras que respondan mostrarán bloqueo de fase; cada una tenderá a activarse durante una parte concreta del ciclo del estímulo.

Por tanto, el sistema nervioso central puede obtener información sobre la frecuencia del estímulo a través de dos vías. La primera es un *código de posición*; las fibras se disponen en un mapa tonotópico, de forma que la posición depende de la frecuencia característica. La segunda es un *código de frecuencia*; las fibras se activan a una velo-

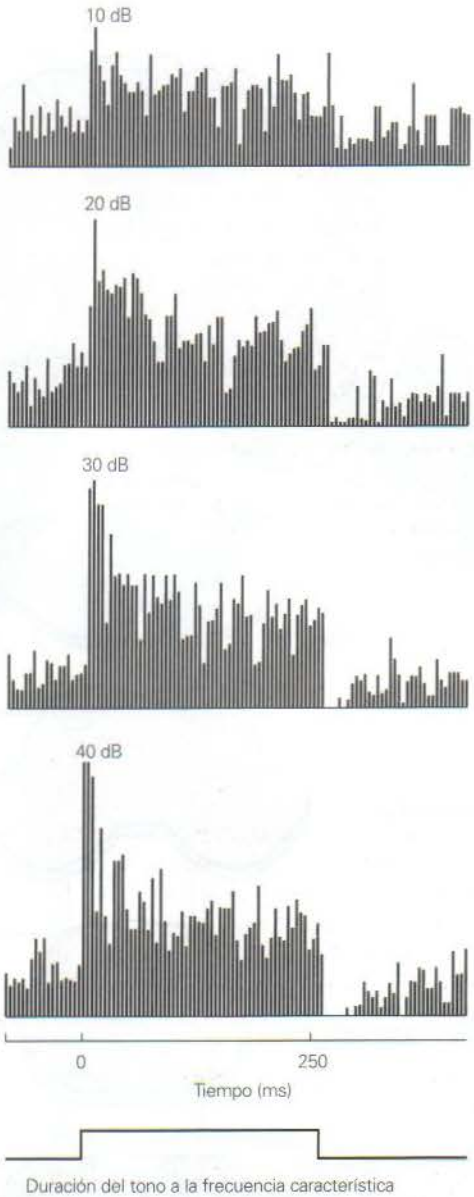


Figura 30-11. El patrón de activación de las fibras del nervio auditivo tiene componentes fásicos y tónicos. Se estimuló una fibra nerviosa auditiva con grupos de tonos de unos 5000 kHz (la frecuencia característica de la célula) durante un intervalo de unos 250 ms. El estímulo fue seguido de un período de reposo y se repitió de nuevo, y así durante un intervalo de 2 minutos. Los histogramas muestran los patrones medios de respuesta de la fibra a los tonos, en función del nivel del estímulo. La totalidad del período de estudio se divide en varias unidades temporales menores o cubos, mostrándose el número de picos que se produjeron en cada cubo. Existe un aumento fásico inicial de la activación relacionado con el comienzo del estímulo. Tras la adaptación, las descargas continúan durante el resto del estímulo y su actividad disminuye cuando aquél cesa. Este patrón es evidente cuando el estímulo supera el umbral en 20 dB. En los intervalos entre los estímulos se produce un retorno gradual a la actividad basal. (Adaptado de Kiang, 1965.)

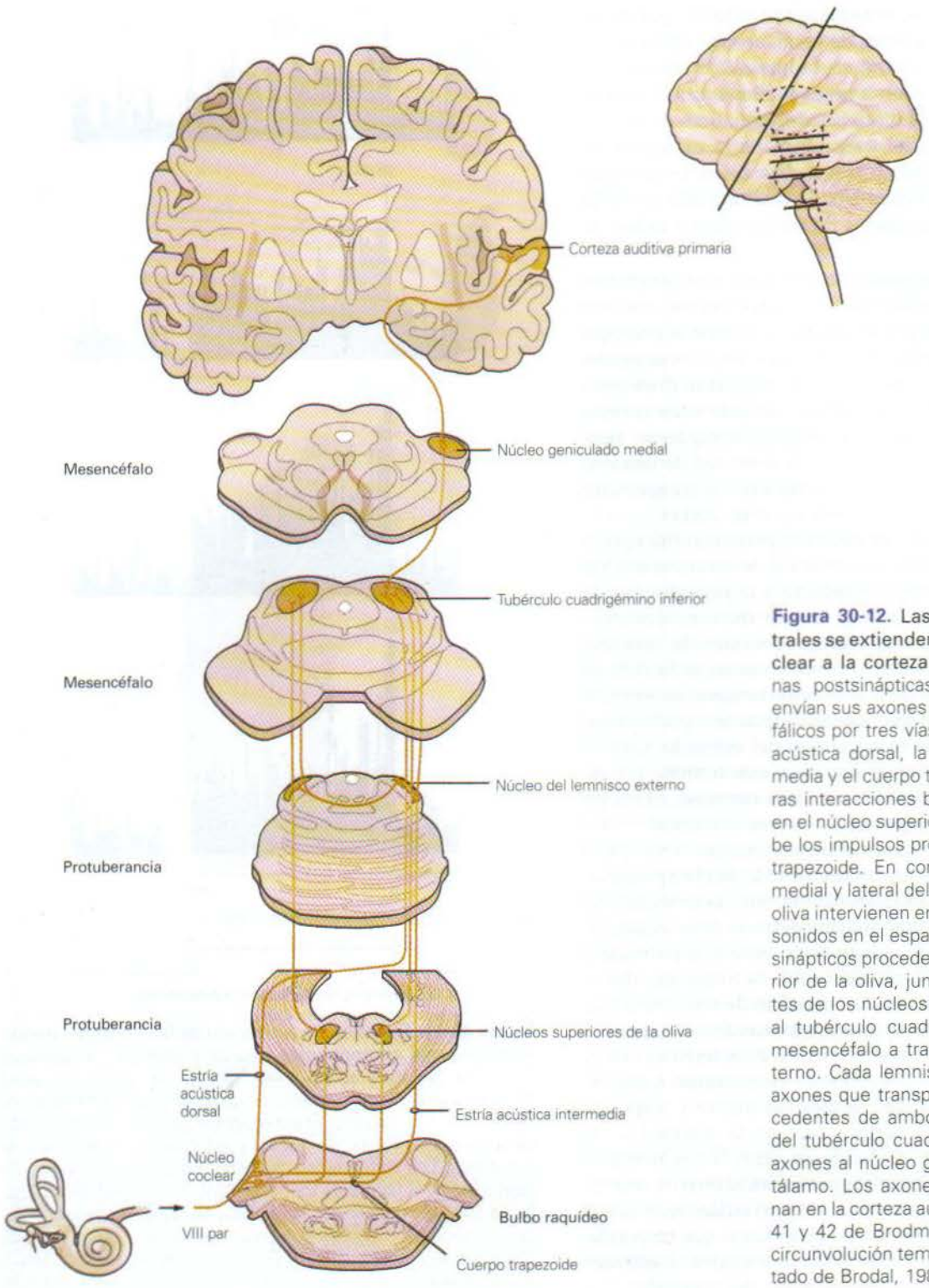


Figura 30-12. Las vías auditivas centrales se extienden desde el núcleo coclear a la corteza auditiva. Las neuronas postsinápticas del núcleo coclear envían sus axones a otros centros encefálicos por tres vías principales: la estría acústica dorsal, la estría acústica intermedia y el cuerpo trapezoide. Las primeras interacciones biaurales se producen en el núcleo superior de la oliva, que recibe los impulsos procedentes del cuerpo trapezoide. En concreto, las divisiones medial y lateral del núcleo superior de la oliva intervienen en la localización de los sonidos en el espacio. Los axones postsinápticos procedentes del núcleo superior de la oliva, junto con los procedentes de los núcleos cocleares, se dirigen al tubérculo cuadrigémino inferior del mesencéfalo a través del lemnisco externo. Cada lemnisco externo contiene axones que transportan aferencias procedentes de ambos oídos. Las células del tubérculo cuadrigémino envían sus axones al núcleo geniculado medial del tálamo. Los axones geniculados terminan en la corteza auditiva primaria (áreas 41 y 42 de Brodmann), una parte de la circunvolución temporal superior. (Adaptado de Brodal, 1981.)

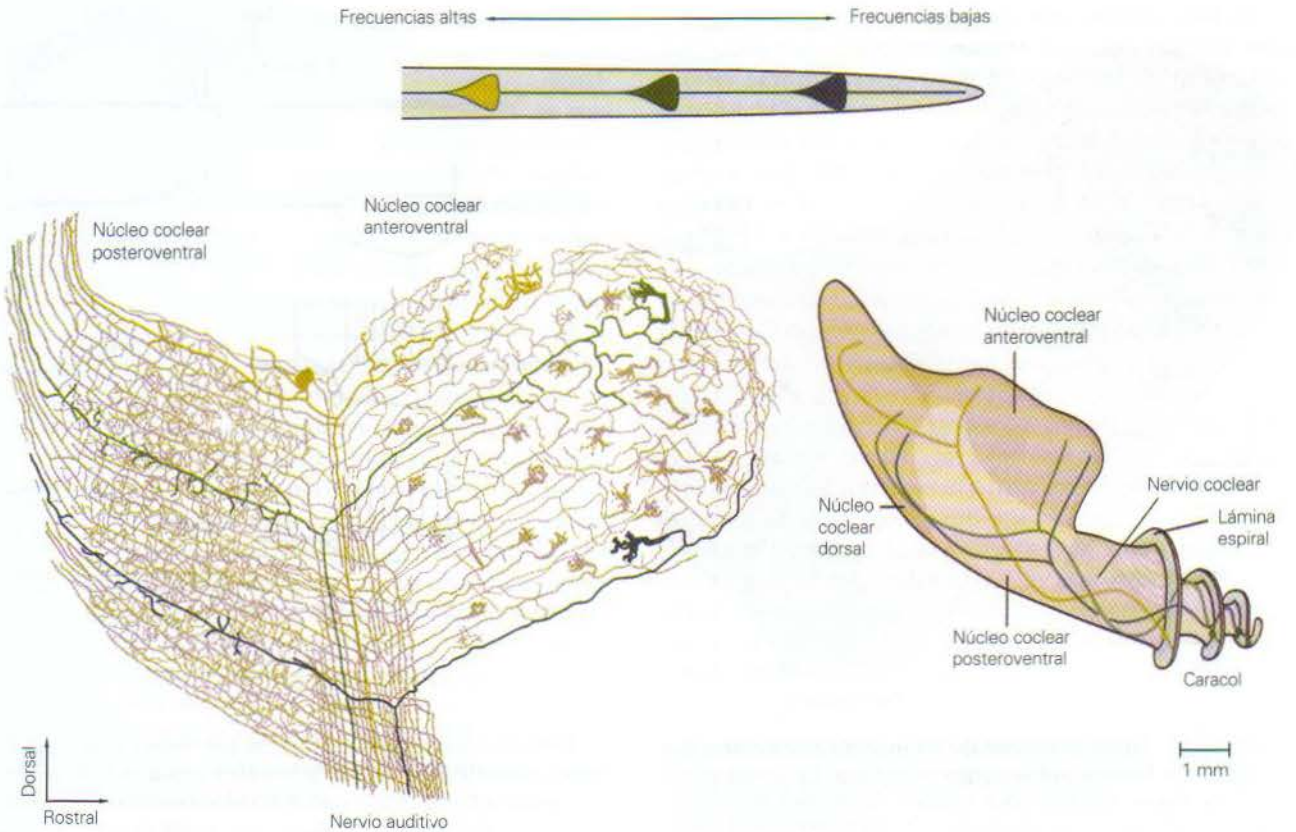


Figura 30-13. Representación de la frecuencia del estímulo en las tres divisiones del núcleo coclear. La estimulación con tres sonidos de tres frecuencias hace vibrar la membrana basilar en tres posiciones (**arriba**), excitando poblaciones distintas de fibras nerviosas aferentes (**derecha**, se muestran tres fibras). Las fibras se proyectan sobre los componentes del núcleo coclear siguiendo un patrón ordenado (**izquierda**, se muestran tres fibras).

cidad proporcional a la frecuencia del estímulo. El código de frecuencia adquiere una importancia especial cuando el sonido es lo bastante fuerte como para saturar la velocidad de activación neuronal. Aunque fibras de muchas frecuencias características responden a estos estímulos, cada una de ellas proporciona información sobre la frecuencia del estímulo según su patrón de activación temporal.

El procesamiento de los sonidos comienza en los núcleos cocleares

Los axones del componente coclear del VIII par craneal terminan en el complejo nuclear coclear, que reside en la unión bulbo-protuberancial, medial al pedúnculo cerebeloso inferior (Fig. 30-12). Esta estructura consta de tres componentes principales: el núcleo coclear dorsal y los núcleos cocleares anteroventral y posteroventral. Todas las fibras del nervio auditivo se dividen en dos ramas cuando penetran en el tronco encefálico. La rama ascendente termina en el núcleo coclear anteroventral, mientras que la rama descendente inerva los dos núcleos cocleares dorsal y posteroventral. La organización de los tres núcleos cocleares es tonotópica, de forma que las células con frecuencias características cada vez mayores se disponen en una progresión ordenada a lo largo de un eje de la estructura (Fig. 30-13).

Los núcleos cocleares contienen neuronas de diversos tipos que se identifican por sus configuraciones dendríticas. Inyectando un colorante a las células tras caracterizar sus propiedades eléctricas, los investigadores han podido establecer correlaciones entre determinados tipos de células y funciones específicas. Por ejemplo, en el núcleo coclear ventral existen dos tipos principales de neuronas, las *células estrelladas*, con varias dendritas relativamente simétricas, que responden a la inyección de una corriente despolarizante con una serie de potenciales de acción separados por intervalos regulares (Fig. 30-14). Este comportamiento identifica a las células estrelladas como el lugar de origen de las respuestas *helicóptero* a los impulsos auditivos. Las células «helicóptero» se activan con frecuencias muy regulares, a pesar del ruido y de las ligeras variaciones de la frecuencia de los estímulos. Como cada una de ellas responde a una frecuencia característica, el conjunto de células estrelladas codifica las frecuencias existentes en un estímulo auditivo determinado.

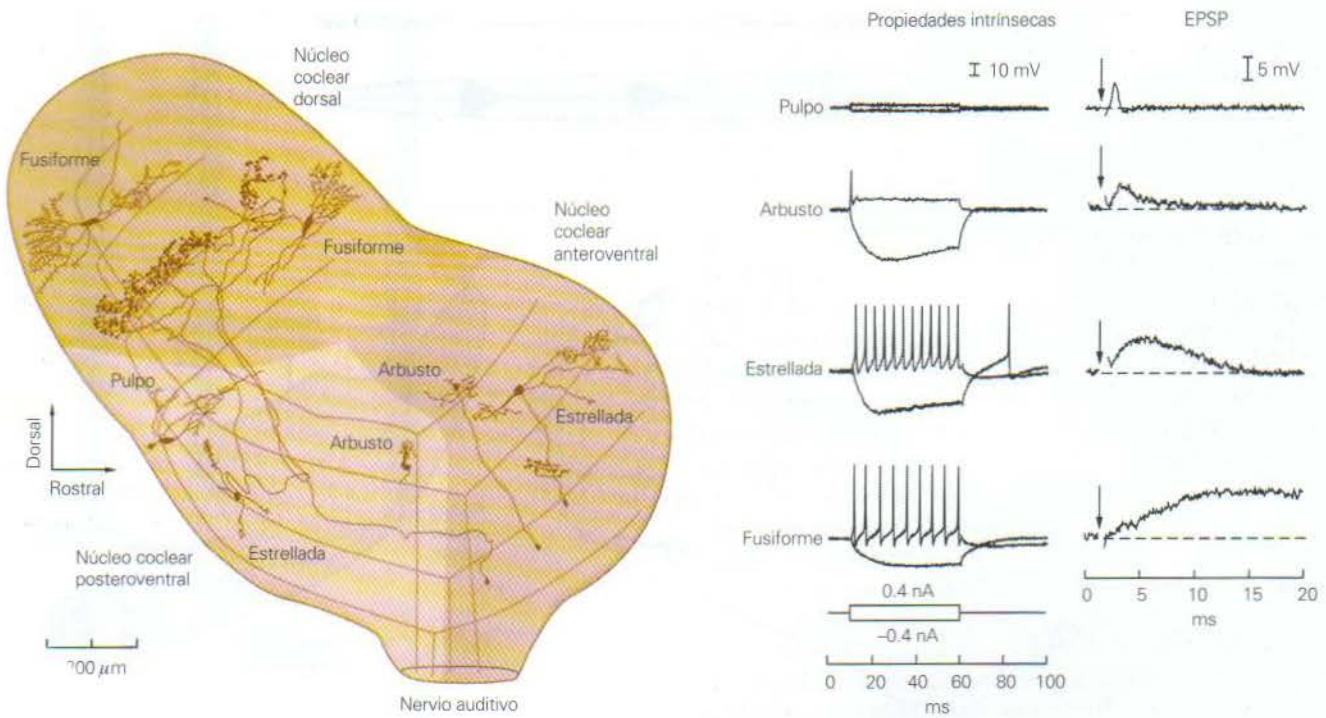


Figura 30-14. Tipos de células de los núcleos cocleares y sus respuestas a breves pulsaciones eléctricas. La célula estrellada tiene varias dendritas que reciben numerosas terminales sinápticas pequeñas. Se muestran las respuestas de la célula estrellada a impulsos eléctricos breves despolarizantes o hiperpolarizantes. Los impulsos despolarizantes hacen que la célula se active repetidas veces con una frecuencia fija, la llamada *respuesta en helicóptero*. Una célula arbusto sólo tiene un tronco dendrítico que recibe unas pocas terminales sinápticas muy largas, denominadas bulbos terminales y que rodean la célula. Las células arbusto responden al impulso eléctrico despolarizante con un solo potencial de acción, por lo que se cree señalan el comienzo o el momento en que se percibe un sonido. La respuesta de estas células a las corrientes hiperpolarizantes son similares a las de las células estrelladas. (Adaptado de Oertel y cols., 1988.)

Las *células arbusto* del núcleo ventral reciben este nombre porque cada una de ellas posee una dendrita principal única, robusta y poco ramificada, adornada con numerosas ramificaciones finas (Fig. 30-14). Estas células reciben una o algunas terminaciones axonales masivas, los bulbos terminales, cuyas ramas en forma de dedo rodean la totalidad del soma. Es típico que la estimulación eléctrica de las células en arbusto sólo despierte un potencial de acción. De acuerdo con este patrón de respuesta, las células en arbusto parecen responder a la estimulación auditiva, activándose sólo cuando comienza el sonido. Proporcionan una información exacta sobre el desarrollo cronológico de los estímulos acústicos, útil para localizar su procedencia a lo largo del eje del acimut (horizontal).

El núcleo coclear dorsal está organizado en capas muy similares a las de la corteza cerebelosa, lo que no es una coincidencia, pues las células de este núcleo proceden del mismo primordio que el cerebelo. Las células fusiformes del núcleo dorsal muestran respuestas excitadoras o inhibitorias frente a una amplia variedad de frecuencias de estímulos. Mediante su patrón de activación espacial, parecen participar en la localización de la fuente del sonido a lo largo del eje de elevación (vertical). Otro tipo de neurona, la célula tuberculoventral, proporciona eferencias inhibitorias tardías que inhiben las respuestas de las neuronas de los núcleos cocleares ventrales a los ecos.

Núcleos intermedios del tronco encefálico intervienen en la localización del origen del sonido

Los axones de varios tipos de células de los núcleos cocleares se proyectan hacia varios núcleos situados en niveles más rostrales del tronco encefálico. Sin embargo, debido a la complejidad de las conexiones auditivas del tronco encefálico, limitaremos nuestra atención a algunas de las vías más importantes. De la consideración de estas conexiones surgen tres principios generales importantes. En primer lugar, la información acústica se procesa en vías paralelas, cada una de las cuales está dedicada al análisis de una característica concreta de la información auditiva. En segundo lugar, los diversos tipos de células de los núcleos cocleares se proyectan a núcleos intermedios específicos, de forma que la separación de los flujos de información comienza ya en los núcleos cocleares. Por último, existen amplias interacciones entre

las estructuras auditivas de ambos lados del tronco encefálico. Por tanto, para lograr una excitación óptima, muchas neuronas responden a la estimulación de cada oído y algunas requieren patrones concretos de estimulación en ambos oídos. La consecuencia es que las lesiones unilaterales de la vía auditiva rara vez producen déficit de audición limitados a un solo oído.

El núcleo coclear anteroventral contribuye con axones al *cuerpo trapezoideo* (o estría acústica ventral), que se extiende en la protuberancia a tres núcleos del *complejo superior de la oliva*: las olivas superiores lateral y medial y el núcleo del cuerpo trapezoideo (véase la Fig. 30-12). También el núcleo coclear posteroventral aporta axones al cuerpo trapezoideo y proporciona impulsos eferentes a la oliva superior lateral a través de la estría acústica intermedia. Las neuronas del núcleo coclear dorsal no emiten proyecciones hacia la protuberancia; más adelante se describirán las proyecciones de estas células.

La *oliva superior medial* lleva a cabo una función específica de una forma fácilmente inteligible. La capacidad para localizar las fuentes del sonido a lo largo del eje horizontal procede en parte del procesamiento de la información sobre los retrasos auditivos. El sonido que procede de una fuente situada directamente a un lado de la cabeza llega antes al oído más cercano que al opuesto. La velocidad del sonido es algo más baja a través de una superficie, por ejemplo la cabeza humana, que a través del espacio libre; por tanto, la máxima diferencia en la llegada del sonido a ambos oídos es de alrededor de 700 μs. Cuanto más cercana esté la fuente del sonido al plano sagital medio, menor será el intervalo interaural; una fuente situada en el plano medio excita los dos oídos al mismo tiempo.

Gracias a la actividad de la oliva superior medial, el ser humano puede distinguir retrasos interaurales de tan sólo 10 μs, lo que le permite localizar la fuente del sonido con una exactitud de pocos grados. Esta discriminación temporal no depende de un cálculo complejo, sino que utiliza el retraso inherente de la señalización mediante potenciales de acción. Las células ciliadas transforman el sonido que llega a uno de los oídos, despiertan la actividad de las fibras del VIII par craneal y producen picos en los axones que se proyectan desde los núcleos cocleares a la oliva superior medial. El mismo sonido inicia una serie de acontecimientos similares cuando llega al oído opuesto. En la oliva superior medial, las terminaciones axonales de las neuronas del núcleo coclear anteroventral contralateral se extienden a través de una superficie de la oliva. Cuando los potenciales de acción desencadenados por la estimulación acústica progresan a través de este núcleo diana, despiertan potenciales sinápticos excitadores en células sucesivas. La excitación provocada por cada uno de los oídos no basta para que la neurona de la oliva superior medial alcance su umbral. Para las neuronas de una posición determinada en el núcleo, un retraso dado de la estimulación sonora de un oído se contrarresta por el retraso de conducción de un potencial de acción del lado opuesto. Por tanto, las células reciben aferencias excitadoras simultáneas procedentes de ambos oídos, lo que les permite alcanzar el umbral de excitación (Fig. 30-15). De esta forma, la disposición de las células en la oliva superior medial representa una gradación continua de diferencias temporales interaurales: el núcleo contiene una mapa de localización de la fuente del sonido a lo largo del acimut.

La *oliva superior lateral* también interviene en la localización del origen del sonido, pero utiliza información sobre la intensidad para calcular el lugar de procedencia. Debido a las propiedades de absorción del sonido que posee la cabeza, un sonido que llega al oído más cercano a la fuente será algo más fuerte que el que ha de viajar hasta el oído opuesto. La oliva superior lateral recibe los impulsos procedentes de ambos núcleos coclea-

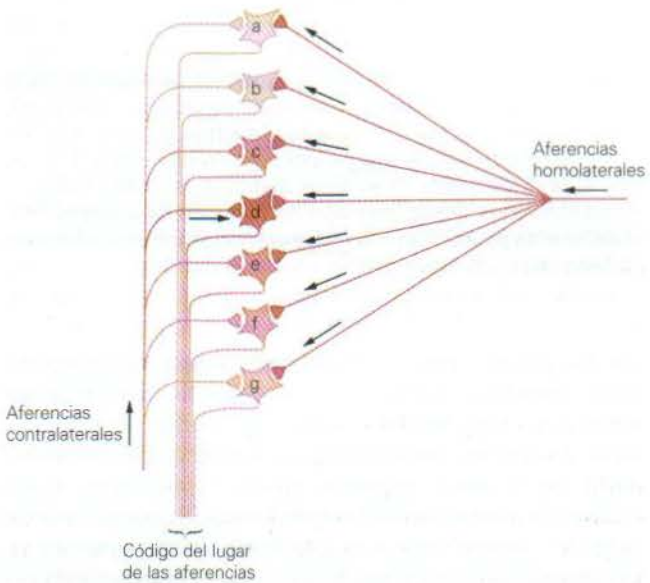


Figura 30-15. Modelo de los circuitos nerviosos para la medición y codificación de las diferentes temporales interaurales. Cualquiera de las neuronas biaurales (a-g) se activa al máximo cuando recibe aferencias homolaterales y contralaterales al mismo tiempo. Así, cada neurona actúa como un detector de coincidencia. En el modelo, los retrasos de la transmisión de la señal son proporcionales a las distintas longitudes de los axones procedentes del núcleo coclear contralateral. La longitud de la vía axonal desde el núcleo contralateral a las neuronas biaurales aumenta de forma sistemática a lo largo del dispositivo. Sólo el lugar que ocupa una neurona en esta disposición determina la diferencia temporal interaural con que se produce la respuesta máxima de la neurona. Si el sonido llega a los dos oídos al mismo tiempo, la neurona excitada por los impulsos coincidentes será d. Si el sonido del oído contralateral se retrasa, las neuronas excitadas serán e, f o g, dependiendo de la magnitud del retraso. Los axones eferentes se proyectan hacia los centros superiores del cerebro. (Adaptado de Carr y Konishi, 1988.)

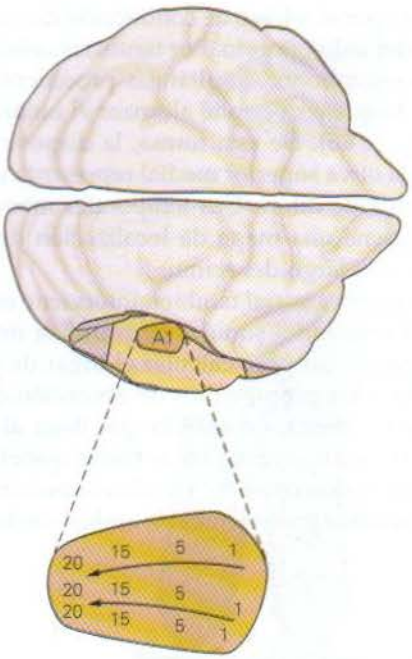


Figura 30-16. Áreas auditivas de la superficie superior de la corteza temporal del mono. Las neuronas del área auditiva primaria (A1) se disponen en un mapa tonotópico según sus frecuencias características, que se expresan en kilohercios (kHz). El área está rodeada por otras áreas auditivas de orden superior, cuyas funciones específicas aún no han sido dilucidadas; muchas de ellas poseen también organización tonotópica. (Tomado de Merzenich y Brugge, 1973.)

res; las proyecciones homolaterales llegan de forma directa, mientras que las contralaterales lo hacen tras detenerse en el núcleo del cuerpo trapezoideo. El efecto de estas dos aferencias suele ser antagónico. Una neurona dada de la oliva superior lateral responderá mejor cuando la intensidad del estímulo sonoro que llega a un lado del cuerpo supere al que llega al lado opuesto en una magnitud determinada. Además, el núcleo está organizado de forma tonotópica, por lo que el patrón de actividad neuronal representa las diferencias de intensidad entre los dos oídos para toda la gama de frecuencias audibles.

Por tanto, para localizar los sonidos en el espacio se utilizan dos tipos de información que, en cierto sentido, son complementarios. Las diferencias temporales interaurales adquieren su máxima importancia en los sonidos de frecuencia relativamente baja. La información de la intensidad interaural es más importante para los estímulos de alta frecuencia, ya que la cabeza absorbe los sonidos de longitud de onda corta mejor que los de longitud de onda larga. Las respuestas de frecuencia de los núcleos superiores de la oliva comprenden muchas neuronas que responden a aferencias de baja frecuencia, mientras que las células de la oliva superior lateral son más sensibles a los estímulos de alta frecuencia.

Los axones procedentes del complejo superior de la oliva constituyen el componente más importante del *lemnisco externo*, un haz destacado que alcanza el mesencéfalo. El lemnisco externo contiene también axones de células del núcleo coclear dorsal contralateral, que sale del núcleo como la estría acústica dorsal. Algunos axones del lemnisco externo terminan en su núcleo, pero en su mayoría se extienden en sentido más rostral hacia el tubérculo cuadrigémino inferior del mesencéfalo (véase la Fig. 30-12).

El *tubérculo cuadrigémino inferior* consta de dos componentes importantes. La parte dorsal tiene cuatro capas de neuronas que reciben aferencias tanto auditivas como somatosensitivas. Aún no se conoce con exactitud cuál es la importancia funcional de esta región. Por detrás de las capas dorsales se encuentra el núcleo central, rodeado por varios grupos adicionales de neuronas, los núcleos paracentrales. Los cuerpos celulares del núcleo central se disponen en numerosas capas y en cada una de ellas las células tienen frecuencias características similares, lo que hace que el mapa tonotópico del núcleo se extienda de forma ortogonal a las capas. Tanto las proyecciones al núcleo central como las propiedades fisiológicas de sus neuronas indican que se trata de una estructura de extraordinaria complejidad. Cada capa de neuronas recibe aferencias procedentes de cada uno de los diversos núcleos cuyas proyecciones constituyen el lemnisco externo. Las aferencias que llegan desde cada núcleo no se distribuyen de manera uniforme por las capas, sino que forman varias placas en cada capa.

Como el tubérculo cuadrigémino inferior contiene muchas neuronas sensibles a las diferencias de ritmo e intensidad interaurales, es probable que intervenga en la localización de los sonidos. Esta función se ha demostrado en el búho de granero, en el que se ha estudiado ampliamente el homólogo del tubérculo cuadrigémino inferior (el núcleo mesencefálico dorsal lateral). Estos búhos son depredadores nocturnos y su capacidad para localizar los sonidos es tan grande que les permite cazar con éxito en la oscuridad más absoluta. Las células del núcleo mesencefálico están organizadas en un mapa bidimensional de las fuentes del sonido en el espacio. Las diferencias interaurales de la intensidad del sonido y, sobre todo, de los retrasos temporales, son interpretadas de tal forma que cada punto de la superficie nuclear representa una localización específica del sonido, tanto en el plano horizontal como en el vertical.

El *núcleo geniculado medial* constituye el paso intermedio talámico del sistema auditivo (véase la Fig. 30-12). Este complejo nuclear consta al menos de tres subdivisiones, de la que la mejor conocida es el núcleo principal (ventral o lateral). Las neuronas del núcleo central del tubérculo cuadrigémino inferior se proyectan al núcleo principal del núcleo geniculado lateral a través del *brazo* del tubérculo cuadrigémino inferior. Los demás componentes del núcleo geniculado medial son multimodales

y, además de las proyecciones auditivas, reciben aferencias somatosensitivas y visuales.

Como en las primeras fases del procesamiento auditivo, el núcleo principal del núcleo geniculado medial presenta una organización tonotópica, de forma que las neuronas de la misma frecuencia característica se disponen en una capa y el núcleo consta de láminas neuronales apiladas que representan frecuencias de estímulo sucesivas. Las propiedades fisiológicas de las neuronas del núcleo principal también son similares a las de las fases anteriores del procesamiento. Casi todas las células están nítidamente sintonizadas para un estímulo de frecuencia específica y la mayoría responde a la estimulación procedente de cualquiera de los dos oídos. Muchas neuronas del núcleo principal conservan la sensibilidad al a la diferencia interaural de tiempo o intensidad, propiedad desarrollada primero en el tub´erculo cuadrigémino inferior.

La información auditiva se procesa en múltiples áreas de la corteza cerebral

La vía auditiva ascendente termina en la corteza cerebral, que posee varias áreas auditivas distintas situadas en la superficie dorsal del lóbulo temporal. La proyección más importante, procedente del núcleo principal del núcleo geniculado medial, se extiende por la corteza auditiva primaria (área A1, o áreas 41 y 42 de Brodmann), en la circunvolución transversal de Heschl (véase la Fig. 30-16). Esta región, con una citoestructura peculiar, contiene una representación tonotópica de las frecuencias características; las neuronas sintonizadas con las frecuencias bajas se encuentran en el extremo rostral del área, mientras que la región caudal corresponde a las células sensibles a las frecuencias altas. En su utilización del procesamiento paralelo y de la cartografía de configuración, la corteza auditiva es similar a la somatosensitiva o a la visual.

Aunque la mayor parte de las neuronas de la corteza auditiva primaria responden a la estimulación procedente de ambos oídos, sus sensibilidades no son idénticas, sino que la corteza está dividida en zonas alternativas de dos tipos. En cada mitad de estas bandas, conocidas como *columnas de sumación*, las neuronas se excitan cuando reciben los estímulos procedentes de cualquiera de los oídos (células EE), aunque la aferencia contralateral suele ser más potente que la contribución homolateral. Las bandas corticales alternativas, o *columnas de supresión*, contienen neuronas que se excitan con las aferencias unilaterales pero que se inhiben por la estimulación procedente del oído opuesto (células EI). Como las columnas de sumación y de supresión se extienden formando ángulos rectos con el eje de la representación tonotópica, la corteza auditiva primaria se divide en columnas que responden a cada frecuencia audible y a cada tipo de interacción interaural.

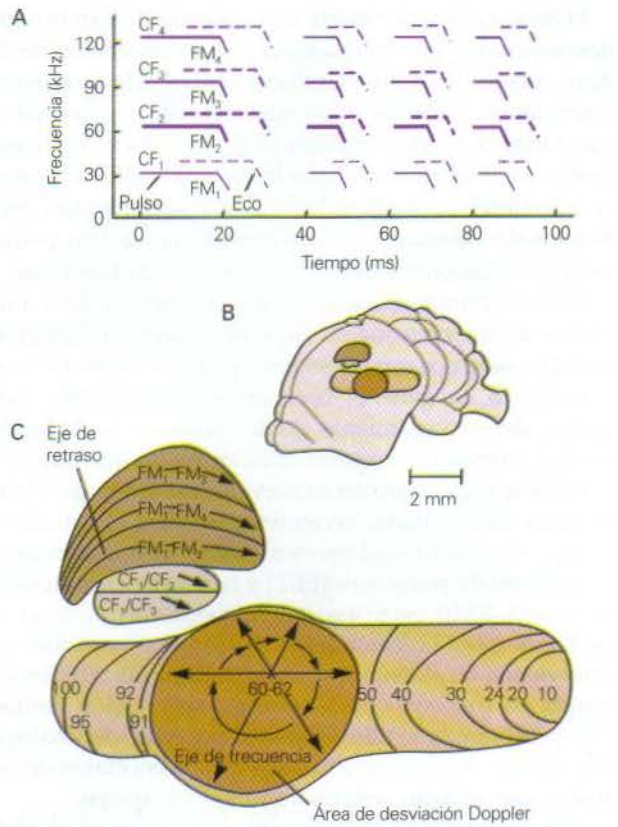


Figura 30-17. Procesamiento de la información auditiva en la corteza cerebral del murciélago.

A. Sonograma esquematizado de los sonidos de orientación del murciélago bigotudo (**línea continua**) y de los ecos Doppler-desviados (**línea discontinua**). Cada sonido de orientación recibe también el nombre de pulsación. Los cuatro armónicos de los dos sonidos de orientación y del eco contienen cada uno un componente largo de frecuencia constante (**CF**) y uno corto de frecuencia modulada (**FM**). Las amplitudes de los cuatro armónicos del sonido de orientación son diferentes. El segundo armónico es el más intenso, como indican las líneas más oscuras.

B. Esta proyección del hemisferio cerebral del murciélago bigotudo muestra las dos áreas funcionales de la corteza auditiva: el área correspondiente a las frecuencias moduladas donde se calcula la gama de la diana (**marrón**) y el área de las frecuencias constantes, donde se calcula la velocidad de la diana (**amarillo**).

C. Representación de las modalidades auditivas en la corteza cerebral del murciélago. Aunque la corteza auditiva primaria procesa la información relativa a la gama completa de frecuencias a las que el murciélago puede responder, una gran proporción (área de desviación Doppler) representa la estrecha gama de 60-62 kHz que rodea las frecuencias de los sonidos Doppler-desviados reflejados por la presa. En el área FM-FM, la comparación de los retrasos entre las pulsaciones sonar emitidas y sus reflexiones permite calcular la gama de la diana. Esta área usa la información sobre el componente de frecuencia modulada de un chillido del murciélago. El área CF/CF analiza las desviaciones Doppler asociadas al componente de frecuencia constante de la emisión sonar lo que permite calcular la velocidad de la diana.

El área auditiva primaria está rodeada de varias regiones separadas que intervienen en la elaboración de los tipos concretos de información auditiva. Algunos mamíferos tienen al menos 9 de estas regiones, la mayoría organizadas en mapas tonotópicos de frecuencia de los estímulos. Es muy probable que la corteza auditiva humana se encuentre también subdividida en numerosas áreas funcionales, aunque por el momento no se han podido establecer las posiciones y funciones de dichas áreas.

En el ser humano, el aspecto más importante de la audición es su intervención en el procesamiento del lenguaje. Aunque sabemos mucho sobre el procesamiento nervioso del sonido en general, conocemos relativamente poco acerca del procesamiento de los sonidos hablados: no existen animales de experimentación en los que pueda investigarse el procesamiento nervioso del lenguaje. Ciertas técnicas desarrolladas recientemente para el estudio de imagen de la actividad nerviosa, sobre todo la tomografía de emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf), están aportando conocimientos cada vez mayores sobre la localización de las áreas corticales que intervienen en el lenguaje (véase el Capítulo 59). Sin embargo, en su mayor parte, nuestra apreciación limitada del procesamiento del lenguaje depende de analogías con los mecanismos estudiados en los encéfalos de animales que utilizan señales auditivas complejas.

Los murciélagos insectívoros proporcionan el mejor sistema experimental para el estudio del análisis cortical del sonido. Estos animales identifican casi por completo a sus presas mediante ecolocalización, emitiendo sonidos que son reflejados por los insectos en vuelo. Casi todos los murciélagos emiten dos tipos de sonidos y su corteza auditiva posee distintas áreas dedicadas al procesamiento de los ecos derivados de los dos componentes emitidos. Las *emisiones de frecuencia constante* son análogas a los sonidos vocales humanos, cuyas componentes de frecuencia son relativamente estables durante decenas a cientos de milisegundos. Por otra parte, las *emisiones de frecuencia modulada* son similares a los sonidos consonantes humanos en lo que se refiere a sus rápidos cambios de frecuencia (Fig. 30-17A).

Las emisiones de frecuencia constante se usan para determinar la velocidad del animal en relación con su presa. Cuando un murciélago en vuelo se aproxima a un insecto, los sonidos reflejados por éste sufren una desviación Doppler a una frecuencia mayor que aquella con la que fueron emitidos. Por otra parte, un insecto que huye proporciona reflexiones de frecuencia decreciente. Para procesar estas señales, las neuronas de la región cortical de frecuencia constante están nítidamente sintonizadas dentro de una estrecha gama de frecuencias cercanas a la de emisión. La superficie cortical dispone de un mapa tonotópico de las frecuencias características de las células y, por tanto, de la velocidad de la diana; la intensidad del sonido está representada por la coordinación ortogonal (Fig. 30-17C).

Las emisiones de frecuencia modulada se utilizan para determinar la distancia a la diana. Un murciélago asegura el alcance de la diana midiendo el intervalo entre la emisión del sonido y la captación de su reflejo; a continuación, su sistema nervioso calcula la distancia a partir de la velocidad relativamente constante del sonido. El área cortical dedicada al establecimiento del alcance de la diana se divide en columnas, cada una de las cuales responde a una combinación determinada de frecuencias y retrasos de los estímulos. Cada neurona de esta área responde a una combinación concreta de sonidos de frecuencia modulada separados por un intervalo específico (Fig. 30-17C).

La hipoacusia neurosensitiva es frecuente pero a menudo puede superarse

La mayoría de las sorderas, tanto leves como profundas, entran dentro de la categoría de *hipoacusia neurosensitiva*, a menudo denominada erróneamente sordera nerviosa. Esta distinción tiene gran importancia; aunque la hipoacusia pudo ser consecuencia de la lesión del VIII par craneal a causa, por ejemplo, de un neurinoma del acústico (Capítulo 44), la sordera se debe fundamentalmente a la pérdida de las células ciliadas del caracol. Como las neuronas, las 16 000 células ciliadas de cada caracol humano han de durar toda la vida, ya que no son sustituidas por división celular. Experimentos recientes efectuados en anfibios y pájaros demuestran que es posible inducir la división de las células de sostén y que de su progenie pueden surgir nuevas células ciliadas; en la actualidad se está intentando reponer también las células ciliadas de los mamíferos. Sin embargo, hasta que sepamos cómo restituir las células ciliadas del órgano de Corti debemos enfrentarnos a las hipoacusias, cuya prevalencia está aumentando en una población cada vez más envejecida y en un ambiente cada vez más ruidoso.

La sordera puede ser devastadora. Los niños que no oyen a consecuencia de cuadros genéticos o infecciones pre o perinatales suelen verse privados del camino normal para el desarrollo del lenguaje y también de la lectura y la escritura. Por esta razón, la exploración pediátrica debe incluir siempre un estudio de la audición; muchos niños con una alteración cognitiva aparente sufren, en realidad, una hipoacusia, y su desarrollo intelectual recupera la normalidad cuando se corrige su problema. En los ancianos, la hipoacusia puede originar un doloroso y prolongado alejamiento de la familia, los amigos y los compañeros.

En las edades intermedias, la hipoacusia aguda supone un enorme coste por dos razones principales. En primer lugar, la audición desempeña un papel importante, aunque a menudo infravalorado, en el bienestar psicológico.

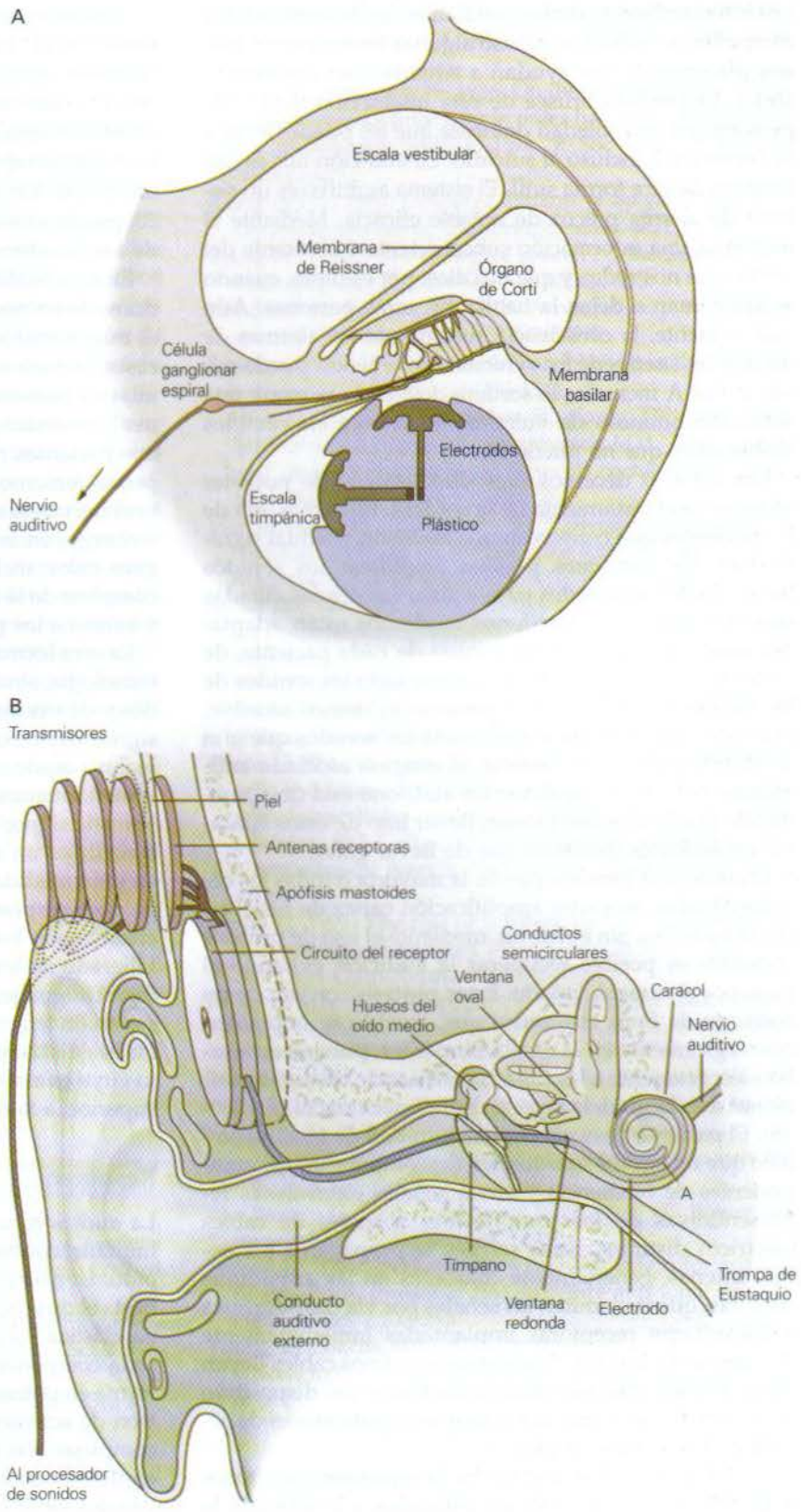


Figura 30-18. Una prótesis coclear.

A. Este corte transversal de la espiral del caracol muestra la posición del conjunto de electrodos de la prótesis. Una parte de la corriente extracelular que pasa entre un par de electrodos es interceptada por las fibras nerviosas auditivas vecinas, que a su vez se excitan y envían potenciales de acción al encéfalo. (Tomado de Loeb y cols., 1983.)

B. Las aferencias que llegan a los electrodos intracocleares proceden de un fino cable que pasa por un conjunto de antenas receptoras implantadas bajo la dermis detrás de la oreja. Antenas emisoras complementarias reciben las señales eléctricas procedentes de un procesador de sonidos colocado, por ejemplo, en el bolsillo de la camisa del paciente y las envían a través de la piel hacia las antenas receptoras y, de allí, a los electrodos. (Tomado de Loeb, 1983.)

Los intercambios verbales cotidianos con la familia y los compañeros, incluidas incluso algunas interacciones menos placenteras, nos ayudan a situarnos en el contexto social. La pérdida brusca de esta interacción deja a las personas en una soledad dolorosa que les puede llevar a la depresión e incluso al suicidio. La audición nos es útil también de otra forma sutil. El sistema auditivo es un sistema de alarma precoz de notable eficacia. Mediante él recibimos una información subconsciente y constante del medio que nos rodea y que nos dice, por ejemplo, cuándo se aproximan o dejan la habitación otras personas. Aún más evidente, la consciencia auditiva de las alarmas de fuego y las sirenas de los vehículos de urgencia puede salvar vidas. A menudo, la sordera deja en la persona una sensación ominosa de vulnerabilidad ante los cambios ambientales que no puede oír.

Los últimos decenios han sido testigos de notables avances en el tratamiento de la sordera. En la mayoría de los pacientes que conservan una audición residual significativa, los audífonos pueden amplificar los sonidos hasta niveles suficientes para activar las células ciliadas supervivientes. Los audífonos modernos están adaptados para compensar la hipoacusia de cada paciente, de forma que el aparato amplifica sobre todo los sonidos de las frecuencias a las que el paciente es menos sensible, mientras que potencia poco o nada los sonidos que aún se perciben bien. Por fortuna, el estigma asociado antiguamente al hecho de llevar un audífono está desapareciendo gradualmente; pronto, llevar uno de estos aparatos no será más llamativo que de llevar gafas.

Cuando una persona pierde la mayoría o todas las células ciliadas, no existe amplificación capaz de restablecer la audición. Sin embargo, mediante el uso de prótesis cocleares es posible recuperar la audición evitando el paso por el caracol dañado. Estas prótesis constan de un conjunto de finos electrodos que, cuando se implantan quirúrgicamente en la escala timpánica, pueden estimular eléctricamente a las fibras nerviosas de distintas posiciones a lo largo del trayecto espiral del caracol (Fig. 30-18). El paciente lleva consigo una unidad de tamaño bolsillo que recoge los sonidos, los descompone en sus componentes de frecuencia y envía señales electrónicas representativas de los componentes a través de cables eléctricos distintos. Estas señales se propagan a pequeñas antenas, generalmente colocadas en las armaduras de gafas, que transmiten las señales por vía transdérmica a las antenas receptoras implantadas inmediatamente por detrás de la oreja. A continuación, finos cables llevan estas señales a los electrodos adecuados del dispositivo intracoclear, cuya activación despierta potenciales de acción en los axones vecinos.

La prótesis coclear aprovecha la representación tonotópica de la frecuencia de los estímulos a lo largo de la espiral del caracol. Como los axones que inervan cada segmento del caracol están dedicados a una gama específica y estrecha de frecuencias, cada electrodo de la prótesis puede excitar un grupo de fibras nerviosas con una sensibilidad de frecuencia similar. A continuación, las neuronas estimuladas envían sus aferencias a lo largo del VIII par craneal hacia el sistema nervioso central, donde las señales son interpretadas como sonidos de las frecuencias representadas por la posición en la membrana basilar. Un grupo de electrodos, en número de hasta 20, puede simular un sonido complejo cuando estimulan de forma adecuada a varios grupos de neuronas.

En la actualidad, son unos 15 000 los pacientes portadores de prótesis cocleares en todo el mundo. Su eficacia es muy variable de unas personas a otras. En los mejores casos, el paciente comprende el lenguaje casi tan bien como una persona de audición normal e incluso puede tener conversaciones telefónicas. En el otro extremo, algunos pacientes no logran beneficio alguno de la prótesis, probablemente por a la degeneración completa de las fibras nerviosas en las proximidades de los electrodos. Sin embargo, en la mayoría de los casos, las prótesis tienen gran valor; incluso aunque no logren una recuperación completa de la audición, ayudan a la lectura de los labios y avisan a los pacientes de los ruidos ambientales.

La otra forma de superar la sordera no reside en la alta tecnología, sino en los esfuerzos de generaciones de sordos y de sus maestros. Es probable que el lenguaje de los signos haya existido desde que el hombre habla y quizá incluso desde antes. La mayoría de estos lenguajes representan intentos de traducir el lenguaje hablado a un sistema de signos manuales. Por ejemplo, el Signed English constituye un medio eficaz de comunicación que sigue en gran medida las reglas del inglés hablado. Sin embargo, para sorpresa de muchos, los lenguajes de signos más eficaces son los que más difieren del lenguaje hablado. Liberado de los límites del inglés reflejado, el American Sign Language, o ASL se ha convertido por derecho propio en un lenguaje elegante y elocuente. En la actualidad, los lingüistas reconocen que el ASL es un lenguaje distinto cuya gama de expresividad es comparable, y a veces superior, a la del inglés hablado.

Resumen

La audición, un sentido esencial para la comunicación humana, comienza con la captación de los sonidos por el oído. La energía mecánica fluye a través del oído medio hasta el caracol, donde causa la vibración de una membrana elástica. Un conjunto de 16 000 células ciliadas capta cada componente de la frecuencia del estímulo, la transforma en potenciales receptores y la codifica según un patrón de activación de las fibras del VIII par craneal. Las complejas vías auditivas del tronco encefálico intervienen en determinadas funciones, como la localización del origen del sonido, y envían la información auditiva a la corteza cerebral. Allí, varias áreas distintas analizan el sonido para detectar los complejos patrones característicos del lenguaje.

A medida que la población envejezca y aumente la preocupación en la sociedad por la hipoacusia, los médicos tendrán que atender un número cada vez mayor de enfermos y familiares que experimentan las dificultades sociales derivadas de la sordera. Se trata de un tema de gran repercusión política. Por un lado, los rápidos adelantos técnicos en las prótesis cocleares hacen que sus creadores defiendan el uso de estos aparatos siempre que puedan servir de ayuda, incluso en los niños. Por otra parte, muchos miembros de la comunidad de sordos creen que la implantación generalizada de prótesis cocleares, sobre todo en los niños, creará una generación de personas cuya capacidad de comunicación dependerá de un apoyo tecnológico de duración desconocida. La aplicación generalizada de prótesis también podría conducir al abandono del ASL, con la consiguiente pérdida de los notables avances recientes conseguidos por la comunidad de sordos. Aunque es un debate que no acabará pronto, merece la pena señalar su aspecto más positivo: Hace sólo unos decenios no existían mecanismos suficientemente eficaces para afrontar la sordera profunda; ahora disponemos de dos que, además, no son mutuamente excluyentes; una persona sorda puede beneficiarse del bilingüismo en el inglés hablado con ayuda de una prótesis coclear y, al mismo tiempo, del conocimiento del ASL.

A. J. Hudspeth

Lecturas seleccionadas

Loeb GE. 1985. The functional replacement of the ear. Sci Am 252(2):104-111.

Pickles JO. 1988. *An Introduction to the Physiology of Hearing*, 2nd ed. New York: Academic.

Referencias

Ashmore JF. 1987. A fast motile response in guinea-pig outer hair cells: the cellular basis of the cochlear amplifier. J Physiol (Lond) 388:323-347.

Brodal A. 1981. The auditory system. In *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York: Oxford Univ. Press.

Carr CE, Konishi M. 1988. Axonal delay lines for time measurement in the owl's brainstem. Proc Natl Acad Sci U S A 85:8311-8315.

Griffin DR. 1958. *Listening in the Dark; The Acoustic Orientation of Bats and Men*. New Haven: Yale Univ. Press

Helmholtz HLF. [1877] 1954. *On the Sensations of Tone as a Physiological Basis for the Theory of Music*. New York: Dover.

Holley MC, Ashmore JF. 1988. On the mechanism of a high-frequency force generator in outer hair cells isolated from the guinea pig cochlea. Proc R Soc Lond B Biol Sci 232:413-429.

Kiang NY-S. 1965. *Discharge Patterns of Single Fibers in the Cat's Auditory Nerve*. Cambridge, Mass: MIT Press.

Kiang NY. 1980. Processing of speech by the auditory nervous system. J Acoust Soc Am 68:830-835.

Knudsen EI, Konishi M. 1978. A neural map of auditory space in the owl. Science 200:795-797.

Liberman MC. 1982. Single-neuron labeling in the cat auditory nerve. Science 216:1239-1241.

Loeb GE, Byers CL, Rebscher SJ, Casey DE, Fong MM, Schindler RA, Gray RF, Merznenich MM. 1983. Design and fabrication of an experimental cochlear prosthesis. Med Biol Eng Comput 21:241-254.

Merzenich MM, Brugge JF. 1973. Representation of the cochlear partition on the superior temporal plane of the macaque monkey. Brain Res 50:275-296.

Miller JM, Towe AL. 1979. Audition: structural and acoustical properties. In T Ruch, HD Patton (eds.), *Physiology and Biophysics, Vol 1. The Brain and Neural Function, 20th ed.* pp. 339-375. Philadelphia: Saunders.

Noback CR. 1967. *The Human Nervous System: Basic Elements of Structure and Function*. New York: McGraw-Hill.

Oertel D, Wu SH, Hirsh JA. 1988. Electrical characteristics of cells and neuronal circuitry in the cochlear nuclei studied with intracellular recordings from brain slices. In GM Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Auditory Function: Neurobiological Bases of Hearing*, pp. 313-336. New York: Wiley.

Oertel D. 1991. The role of intrinsic neuronal properties in the encoding of auditory information in the cochlear nuclei. Curr Opin Neurobiol 1:221-228.

Ruggero MA. 1992. Responses to sound of the basilar membrane of the mammalian cochlea. Curr Opin Neurobiol 2:449-456.

Spoendlin H. 1974. Neuroanatomy of the cochlea. In: E Zwicker, E Terhardt (eds). *Facts and Models in Hearing*, pp. 18-32. New York: Springer-Verlag.

Suga N. 1990. Biosonar and neural computation in bats. Sci Am 262(6):60-68.

von Békésy G. 1960. *Experiments in Hearing*. EG Wever (ed, transl). New York: McGraw-Hill.

Wilson JP. 1980. Evidence for a cochlear origin for acoustic re-emissions, threshold fine structure and tonal tinnitus. Hearing Res 2:233-252.

Young ED, Sachs MB. 1979. Representation of steady-state vowels in the temporal aspects of the discharge patterns of populations of auditory-nerve fibers. J Acoust Soc Am 66:1381-1403.

31

Transformación sensitiva en el oído

Las células ciliadas transforman la energía mecánica en señales nerviosas

- La desviación de los haces de cilios inicia la transformación mecanoeléctrica
- La fuerza mecánica abre y cierra directamente los canales de transformación
- La transformación mecanoeléctrica directa es rápida

La capacidad de respuesta temporal de las células ciliadas determina su sensibilidad a los estímulos

- Las células ciliadas se adaptan a los estímulos mantenidos
- Las células ciliadas están sintonizadas para frecuencias específicas del estímulo

Potenciales receptores de baja amplitud desencadenan la transmisión sináptica desde las células ciliadas

Resumen

DE LA COMPLEJIDAD DE LA música al calor de la conversación y a la barahúnda de un ruido callejero, la riqueza de nuestra experiencia auditiva depende de las células ciliadas, los receptores del oído interno. Células ciliadas similares son también las responsables del sentido del equilibrio. En ambos casos, las células ciliadas llevan a cabo proezas casi milagrosas: pueden medir movimientos de dimensiones atómicas y transformar estímulos que van desde impulsos estáticos a otros con frecuencias de cientos de kilohercios. Sea cual sea el tipo de estímulo al que responde, la célula ciliada es un extensómetro biológico. La estimulación mecánica abre los canales iónicos de la membrana plasmática de la célula; la corriente que fluye por estos canales altera el potencial de membrana de la célula que, a su vez, regula la liberación del transmisor sináptico. Excitada por este transmisor químico, una fibra nerviosa aferente que está en contacto con la célula ciliada dispara un patrón de potenciales de acción que codifican las características del estímulo como su intensidad, su evolución temporal y su frecuencia.

Las células ciliadas de los seis órganos receptores del oído interno humano tienen formas y funciones semejantes. En este capítulo se describirán la estructura de las células ciliadas y el proceso por el que transforman la energía mecánica en señales eléctricas. En el capítulo anterior se estudió la función de las células ciliadas del caracol, el órgano receptor del sistema auditivo. En el Capítulo 40 se examinará la función de las células ciliadas del laberinto vestibular, un complejo de cinco órganos receptores encargados del sentido del equilibrio.

Las células ciliadas proceden del ectodermo superficial y conservan su carácter epitelial. Tienen forma cilíndrica o de matraz y no poseen ni dendritas ni axones (Fig. 31-1). Alrededor de su vértice se encuentran las células de sostén no sensitivas. Una solución salina especial (la endolinfa) baña la superficie apical de las células y este líquido se mantiene totalmente separado del líquido extracelular habitual gracias a las uniones íntimas existentes en las superficies basolaterales de las células. Inmediatamente por debajo de la unión íntima, una unión intermedia, o *cinturón de desmosomas*, proporciona a las células ciliadas una fuerte fijación mecánica.

El haz de cilios de la célula, que actúa como aparato receptor de los estímulos mecánicos, se proyecta desde su superficie apical plana (Fig. 31-1). Dependiendo del órgano en que se encuentre, la altura del haz de cilios varía desde menos de 1 μm a más de 100 μm. Esta organela consiste en un grupo de 20 a 300 prolongaciones cilíndricas, los *estereocilios*, que se disponen según una organización hexagonal. Como la longitud de los estereocilios varía de forma continua a través de la superficie de la cé-

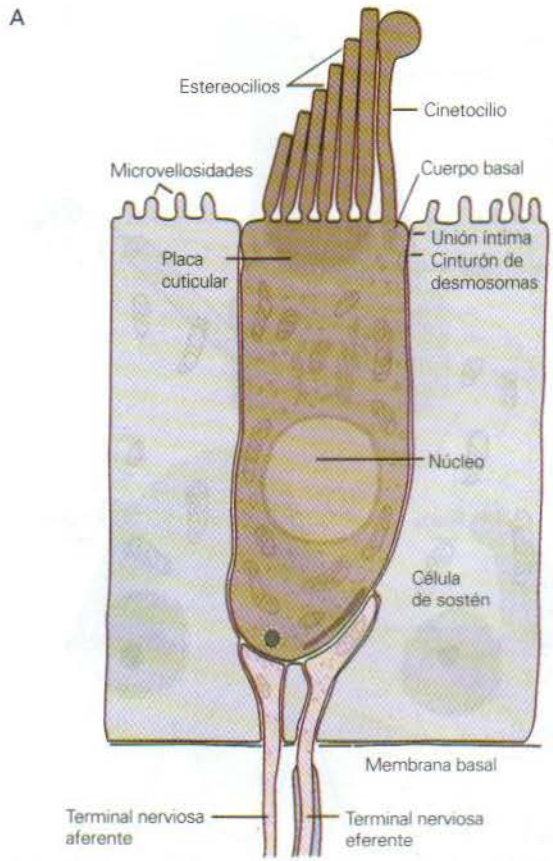


Figura 31-1. Estructura de una célula ciliada de vertebrado.

A. El carácter epitelial de las células ciliadas se pone de manifiesto en este dibujo del epitelio sensitivo del oído interno de la rana. La célula ciliada cilíndrica se une a las células de sostén adyacentes mediante un complejo de unión dispuesto alrededor de su perímetro apical. Desde la superficie apical de la célula se extiende el haz de cilios, la organela sensible a los estímulos mecánicos. Sobre la superficie basolateral de la membrana plasmática se disponen sinapsis aferentes y eferentes.

B. Esta microfotografía electrónica de barrido de la superficie apical de la célula ciliada revela el haz de cilios que se proyecta unos 8 μm hacia la endolinfa. El haz está formado por unos 60 estereocilios, cilindros con la base afinada dispuestos en filas escalonadas de longitud variable. En el extremo más alto del haz se encuentra un único cinetocilio, una estructura axonémica con una engrosamiento bulboso en la punta. La desviación del haz de cilios a la derecha, dirección del estímulo positivo, despolariza la célula ciliada; el movimiento en sentido opuesto provoca su hiperpolarización. La célula ciliada está rodeada de otras células que contienen microvellosidades en sus superficies apicales.

lula, el haz aparece como una estructura biselada, similar al extremo de una aguja hipodérmica. Cada estereocilio es un cilindro rígido con un citoesqueleto formado por un fascículo de filamentos de actina unidos transversalmente por la proteína fibrina. Las uniones cruzadas hacen que los estereocilios sean mucho más rígidos de lo que podría esperarse de un haz de filamentos de actina sueltos. El centro del estereocilio está cubierto por una vaina tubular de membrana plasmática.

Aunque el diámetro de cada estereocilio se mantiene constante en casi toda su longitud, disminuye progresivamente hasta alrededor de un micrómetro inmediatamente por encima de su inserción basal. Cuando el estereocilio se estrecha desde alrededor de 0.5 μm a un cuarto de ese diámetro, los filamentos de actina disminuyen desde alrededor de 1000 a sólo algunas docenas. Este grupo atenuado de microfilamentos constituye la raicilla que fija el estereocilio a la placa cuticular, una gruesa red de filamentos de actina entrelazados situada por debajo de la superficie de la membrana apical. Como el citoesqueleto del estereocilio es más delgado en su base, la aplicación de una fuerza mecánica a su extremo provoca que toda la estructura se desplace alrededor de su inserción basal.

Durante su desarrollo, cada haz de cilios tiene en su borde más alto un único cilio verdadero, el *cinetocilio*. Esta estructura posee en su centro un axonema o estructura de nueve pares de microtúbulos. En los órganos del laberinto vestibular, el cinetocilio actúa como una palanca que transmite las fuerzas del estímulo a los estereocilios del haz de cilios que son sensibles a los estímulos mecánicos. El cinetocilio no es esencial para la transformación mecanoeléctrica, pues ésta se conserva *in vitro*

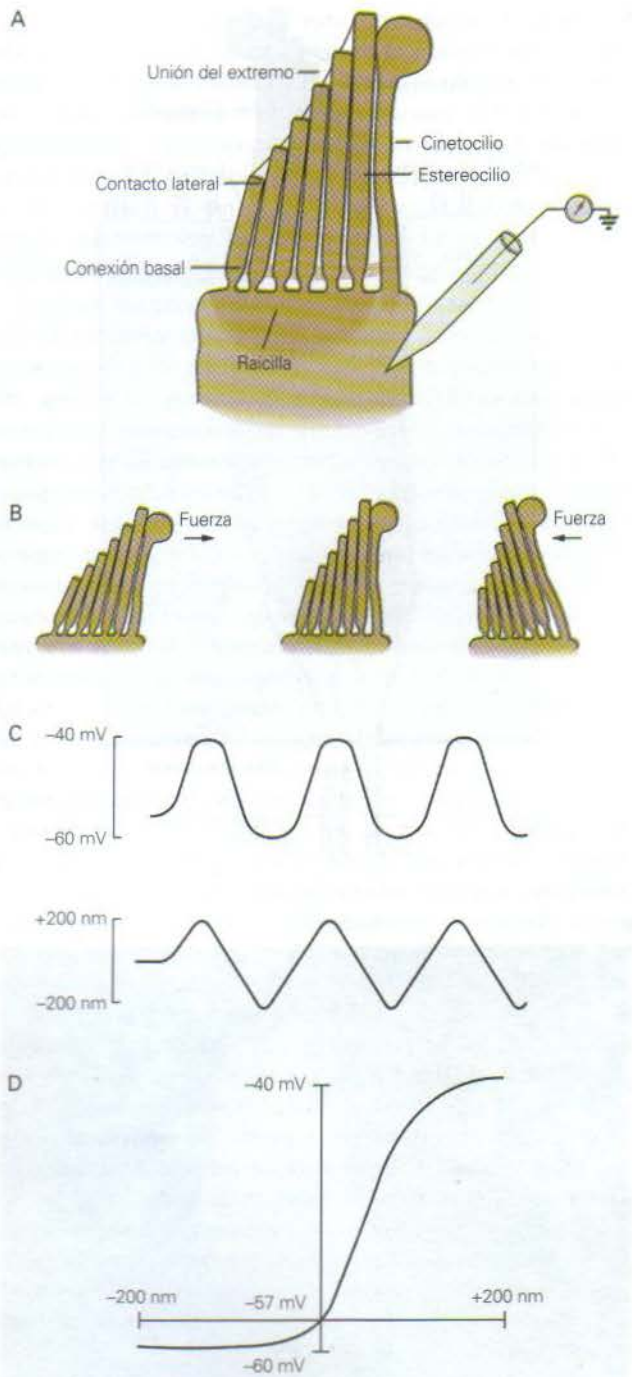


Figura 31-2. Sensibilidad mecánica de la célula ciliada.

A. Dibujo esquemático de una célula ciliada con un electrodo de registro insertado en su citoplasma.

B. La aplicación de una fuerza mecánica al haz de cilios produce una desviación de esta estructura elástica.

C. Cuando el estímulo de la sonda desplaza el extremo del haz de cilios (**trazado inferior**), la apertura y el cierre de los canales con sensibilidad mecánica produce un potencial receptor oscilatorio (**trazado superior**).

D. Relación sigmoidea entre la desviación del haz de cilios (abscisa) y el potencial receptor (ordenada) en una célula ciliada estimulada.

aunque aquél se elimine de las células ciliadas vestibulares; en los haces de cilios de las células del caracol, normalmente degenera.

Las células ciliadas transforman la energía mecánica en señales nerviosas

La desviación de los haces de cilios inicia la transformación mecanoeléctrica

La aplicación de un estímulo mecánico a un haz de cilios provoca una respuesta eléctrica, el potencial receptor, gracias al cambio de estado de los canales iónicos sensibles a aquél. *In vitro*, cuando un haz se desvía con una sonda unida a su extremo, la respuesta de la célula depende de la dirección y de la magnitud del estímulo. En una célula hipoestimulada se abren alrededor del 15 % de los canales de transformación. La consecuencia es que el potencial de reposo de la célula, unos –60 mV, viene determinado en parte por el flujo de entrada de la corriente de transformación. Un estímulo positivo, que desplaza el haz hacia su extremo más alto, abre otros canales adicionales y el flujo de entrada de cationes resultante despolariza la célula hasta en decenas de milivoltios (Fig. 31-2). Por el contrario, un estímulo negativo, que desplace el haz hacia su borde más corto, cerrará los canales de transformación que estaban abiertos en reposo e hiperpolarizará la célula. Los estímulos que inciden en ángulo recto sobre el eje del haz de simetría en espejo son neutros y no producen cambios en relación con el potencial de reposo. Las células ciliadas sólo responden a estímulos que tienen un componente paralelo al eje del haz de cilios de simetría morfológica; por tanto, un estímulo oblicuo despertará una respuesta proporcional a su proyección vectorial a lo largo del eje.

El potencial receptor de una célula ciliada es gradual. A medida que el estímulo aumenta, el potencial receptor crece de forma progresiva hasta alcanzar un punto máximo de saturación. La relación entre la desviación del haz y la respuesta eléctrica resultante es sigmoidea (Figura 31-2D). Dada la sensibilidad de la célula ciliada a estímulos muy pequeños, un desplazamiento de sólo 100 nm representa el 90 % del intervalo de respuesta. Por tanto, durante una estimulación normal, un haz de cilios se mueve en un ángulo de sólo ±1°, es decir, menor que el diámetro de un estereocilio. Las células ciliadas son tan sensibles que los umbrales de respuesta de los órganos receptores tanto vestibular como auditivo probablemente se establezcan por movimiento browniano; los estímulos más débiles se pierden en el ruido térmico de los componentes del oído. Cuando se observa *in vitro*, el haz de cilios muestra un movimiento browniano de unos 3 nm. Sin embargo, como el sistema auditivo utiliza el promedio de respuestas de varios ciclos para mejorar su relación entre señal y ruido de fondo, el umbral de audición corresponde a una desviación del haz de cilios de sólo ±0,3 nm. Un

estímulo de esta magnitud despierta un potencial receptor de alrededor de 100 μV.

Los canales de transformación mecanoeléctrica de las células ciliadas son relativamente inespecíficos y los cationes pasan por los poros con una conductancia cercana a 10 pS. Como los pequeños cationes orgánicos pueden originar una corriente mensurable, el poro del canal de transformación debe tener un diámetro de al menos 0.7 nm. La mayor parte de la corriente de transformación depende del catión K^+, el más abundante en la endolinfa que baña el haz de cilios. La escasa selectividad de estos canales permite que sean bloqueados por ciertos antibióticos aminoglucósidos como la estreptomicina, la gentamicina y la tobramicina. Cuando se administran en grandes cantidades para combatir las infecciones bacterianas, estos fármacos tienen efectos tóxicos en las células ciliadas; los antibióticos dañan los haces de cilios y acaban por destruir las células ciliadas. Además, pueden insinuarse a través de los canales de transformación a una velocidad baja y provocar efectos ototóxicos a largo plazo, debidos a la interferencia que producen en la síntesis de proteínas por los ribosomas mitocondriales, similares a los ribosomas procarióticos. Según esta hipótesis, la sensibilidad humana a los aminoglucósidos se hereda como un rasgo mitocondrial.

Los registros de canales únicos y el análisis del ruido sugieren que cada célula ciliada posee sólo unos 100 canales de transformación. Como el número de estereocilios del haz es comparable y como la magnitud del potencial receptor es aproximadamente proporcional al número de estereocilios que quedan en un haz microdisecado, el número de canales de transformación sólo puede ser uno o algunos por estereocilio. La escasez de canales de transformación mecanoeléctrica de las células ciliadas, junto con la falta de ligandos de gran afinidad con los que puedan marcarse, explica por qué aún no se ha logrado descubrir la naturaleza bioquímica de dichos canales.

La fuerza mecánica abre y cierra directamente los canales de transformación

La transformación mecanoeléctrica de las células ciliadas implica la existencia de un mecanismo de control de los canales iónicos fundamentalmente distinto del utilizado en estas señales eléctricas como potencial de acción o potencial postsináptico. En lugar de responder al potencial de membrana o a la unión con ligandos, los canales de las células ciliadas responden a la tensión mecánica.

Existen dos tipos de datos que indican la regulación de la apertura y el cierre de los canales de transformación por la tensión en las estructuras elásticas existentes dentro del haz de cilios. En primer lugar, puede medirse un componente de rigidez del haz de cilios asociado a la transformación mecanoeléctrica. Un haz es más rígido a lo largo de su eje de simetría morfológica y, por tanto, de sensibilidad mecánica, que en ángulo recto. Esta observación revela que una parte del trabajo destinado a desviar el haz se dedica a los elementos elásticos, denominados *muelles de control*, que tensan las puertas moleculares de los canales de transformación (Fig. 31-3). Como los muelles de control aportan más de la mitad de la rigidez del haz de cilios, los canales de transformación captan eficazmente la energía suministrada cuando un haz sufre una desviación. Además, la rigidez del haz de cilios disminuye durante el cierre del canal, fenómeno previsible si los canales están controlados directamente por su relación mecánica con el haz de cilios.

Un segundo tipo de pruebas de que los canales que intervienen en la transformación mecanoeléctrica están controlados directamente por los muelles de regulación procede de la rapidez de la respuesta de la célula ciliada. La latencia de la respuesta es tan breve, de tan sólo algunos microsegundos, que es más probable una regulación directa que indirecta, a través de un segundo mensajero (véase el Capítulo 13). Además, las respuestas eléctricas de las células ciliadas a una serie de estímulos de magnitud creciente no sólo son progresivamente mayores, sino que también surgen con mayor rapidez. Este comportamiento favorece un esquema cinético en el que la fuerza mecánica controla las constantes de velocidad de apertura de los canales. Si la energía mecánica procedente de un estímulo se almacena en un muelle unido a la puerta de un canal, las velocidad de apertura y cierre de éste dependerán de la probabilidad de que el contenido energético de ese muelle supere el estado de transición de la energía de la apertura o cierre del canal.

Tres técnicas experimentales demuestran que el lugar de la transformación mecanoeléctrica se encuentra en los extremos de los estereocilios. En primer lugar, midiendo pequeñas diferencias en el potencial extracelular alrededor de un haz de cilios estimulados pudo determinarse el sitio por donde el flujo de cationes entra en la célula ciliada. La señal del voltaje alcanza su máxima intensidad en el extremo del haz; los cationes que fluyen hacia los canales de transformación convergen cerca de los extremos de los estereocilios. En segundo lugar, los aminoglucósidos, que bloquean estos canales, ejercen su efecto máximo en el extremo del haz de cilios. Por último, los indicadores fluorescentes sensibles al Ca^{2+} señalan el comienzo de la entrada de este ion cerca del extremo de los haces desviados. La corriente de transformación que penetra en los canales cerca de las puntas de los estereocilios debe fluir en sentido axial hacia la base, antes de poder cambiar el potencial de membrana de la célula e influir, por tanto, en la velocidad a la que se libera el transmisor sináptico. Aunque los estereocilios son muy estrechos, también son cortos, por lo que es poco probable que sus propiedades de cable atenúen significativamente las señales eléctricas.

El muelle de regulación se ha identificado como una *unión de extremo*, una conexión filamentos entre dos es-

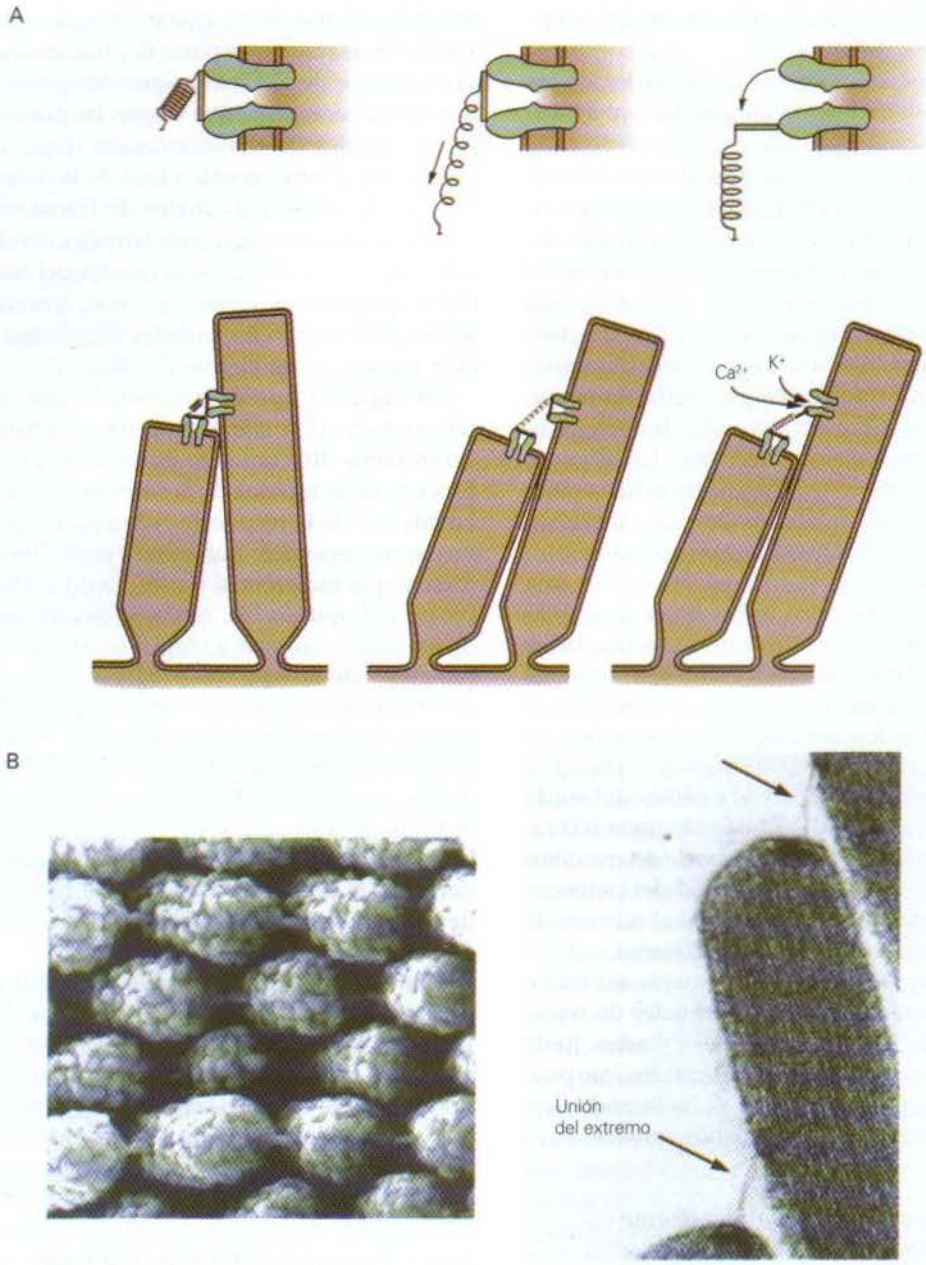


Figura 31-3. Modelo del mecanismo de transformación mecanoeléctrica en las células ciliadas.

A. Arriba: los canales iónicos que participan en la transformación mecanoeléctrica efectuada por las células ciliadas están controlados por las estructuras elásticas del haz de cilios. Se admite que el canal es una proteína que se extiende por la membrana con un poro selectivo para los cationes. La penetración del ion a través de este canal está regulada por una puerta molecular, cuya apertura y cierre están controlados, a su vez, por la tensión de un elemento elástico, el muelle de regulación, sensible al desplazamiento del haz de cilios. (Adaptado de Howard y Hudspeth, 1988.)

Abajo: cuando el haz de cilios está en reposo, cada canal de transformación oscila entre los estados de apertura y cierre, aunque pasa la mayor parte del tiempo cerrado (**izquierda**). El desplazamiento del haz en dirección positiva aumenta la tensión del muelle de regulación, que aquí se representa en la unión del extremo, unido a cada puerta molecular de los canales (**medio**). El aumento de la tensión estimula la apertura del canal y la entrada de cationes, con la producción consiguiente de un potencial receptor despolarizador (**derecha**). (Adaptado de Hudspeth, 1989.)

B. En la microfotografía electrónica de barrido de la superficie superior del haz de cilios (**izquierda**) y de microscopia electrónica de transmisión (**derecha**) pueden verse las uniones que conectan el extremo de cada estereocilio con la parte lateral del estereocilio adyacente más largo. Aunque cada unión del extremo tiene sólo 3 nm de diámetro, parece más gruesa en la ilustración de la izquierda debido al revestimiento metálico necesario para la preparación de la muestra. (Tomado de Assad y cols., 1991 y de Hudspeth y Gillespie, 1944.)

tereocilios (Fig. 31-3B). Cada unión de extremo es una fibra fina, posiblemente formada por un par de bandas moleculares, que une de forma oblicua la punta de un estereocilio con un lado del más largo de los adyacentes. Se cree que cada unión está fijada, en uno o en sus dos extremos, a las puertas moleculares de uno o pocos canales de transformación. Según esta disposición, cuando un haz es empujado en la dirección positiva, las uniones del extremo se alargan y estimulan la apertura de los canales; un estímulo en la dirección opuesta reduciría la tensión de la unión y permitiría el cierre del canal asociado a ella (Figura 31-3A).

Existen tres tipos de pruebas según las cuales las uniones de los extremos son los muelles de regulación. En primer lugar, las uniones son universales en los haces de cilios y siempre se sitúan en los lugares de transformación, según se deduce de experimentos biofísicos. En segundo lugar, cuando se destruyen las uniones de los extremos y las células ciliadas se exponen a quelantes del Ca^{2+}, la transformación desaparece. Por último, la orientación de las uniones concuerda con la sensibilidad vectorial de la transformación. Las uniones conectan invariablemente los estereocilios en una dirección paralela al plano de simetría en espejo del haz de cilios. La estimulación en ángulo recto al plano de simetría del haz, que no altera la longitud de las uniones, despierta una respuesta débil o nula en la célula ciliada.

La transformación mecanoeléctrica directa es rápida

Al contrario de las células ciliadas, otros muchos receptores sensitivos, como los fotorreceptores y las neuronas olfatorias, utilizan nucleótidos cíclicos u otros segundos mensajeros para la transformación. Como ya se indicó (Capítulo 13), esta estrategia ofrece la ventaja de que el aparato enzimático que genera los segundos mensajeros proporciona amplificación y que la retroalimentación dentro de la vía metabólica permite aplicar controles del tipo de la adaptación o la desensibilización a los receptores sensitivos.

¿Qué ventaja selectiva ofrece la transformación sin intervención de un segundo mensajero? Es probable que esta ventaja sea la velocidad de la respuesta; las células ciliadas operan de una forma mucho más rápida que las demás células sensitivas del sistema nervioso de los vertebrados y, de hecho, con mucha más rapidez que las propias neuronas. Para operar con las frecuencias de los estímulos biológicamente importantes, las células ciliadas deben hacer una transformación rápida. El comportamiento del sonido en el aire y las dimensiones de los órganos que emiten y absorben el sonido, como las cuerdas vocales y los tímpanos, hacen que la comunicación auditiva óptima se establezca en un intervalo de frecuencias que oscila entre 0.1 y 100 kHz. Las frecuencias más altas se propagan mal en el aire; por otra parte, los animales de tamaño medio producen y captan mal los sonidos de frecuencias muy inferiores a las señaladas.

La localización del origen de los sonidos, una de las funciones más importantes de la audición, impone unos límites aún más exigentes a la velocidad de la transformación. Si la fuente del sonido está directamente situada a uno de los lados del animal, los sonidos emitidos alcanzarán el oído más cercado antes que el más alejado. En el caso del ser humano, este retraso es de al menos 700 μs. Tanto el hombre como el búho pueden localizar el origen del sonido a partir de retrasos temporales mucho menores, de tan sólo unos 10 μs. Para que esto ocurra, las células ciliadas deben ser capaces de detectar las ondas acústicas con una resolución de microsegundos. La capacidad de respuesta de las células ciliadas a las frecuencias de estimulación altas implica que los canales de transformación se abren y cierran con gran rapidez. Incluso en animales sensibles a frecuencias relativamente bajas, la respuesta a un estímulo de intensidad moderada tiene una constante temporal de sólo 80 μs a 24 °C. Para que un mamífero pueda responder a frecuencias superiores a 100 kHz es de esperar que la velocidad de apertura y cierre de los canales de las células ciliadas sea de un orden de magnitud mayor.

La capacidad de respuesta temporal de las células ciliadas determina su sensibilidad a los estímulos

La capacidad de respuesta de las células ciliadas no es constante; la sensibilidad mecánica varía de tal forma que una célula dada responde mejor a los estímulos importantes para su comportamiento. Cuando no conviene responder a los impulsos de baja frecuencia, la célula ciliada posee un medio peculiar para adaptarse a la estimulación mantenida. Muchas células ciliadas que detectan estímulos oscilatorios muestran una resonancia eléctrica que sintoniza cada célula con una frecuencia específica.

Las células ciliadas se adaptan a los estímulos mantenidos

Pese a la precisión con la que crece, es poco probable que el haz de cilios se desarrolle de tal forma que el sensible aparato de transformación esté perfectamente colocado en su posición de mayor mecanosensibilidad. Debe existir algún mecanismo para compensar las irregularidades derivadas del desarrollo, así como de los cambios ambientales, y que restablezca los muelles de control en correspondencia con la posición de descanso del haz. Un proceso de adaptación que ajusta de forma continua el intervalo de sensibilidad mecánica del haz de cilio hace justamente esto; permite mantener una elevada sensibilidad para los estímulos transitorios mientras ignora impulsos estáticos un millón de veces mayores.

La adaptación se manifiesta por una disminución progresiva del potencial receptor durante la desviación prolongada del haz de cilios (Fig. 31-4). El proceso difiere

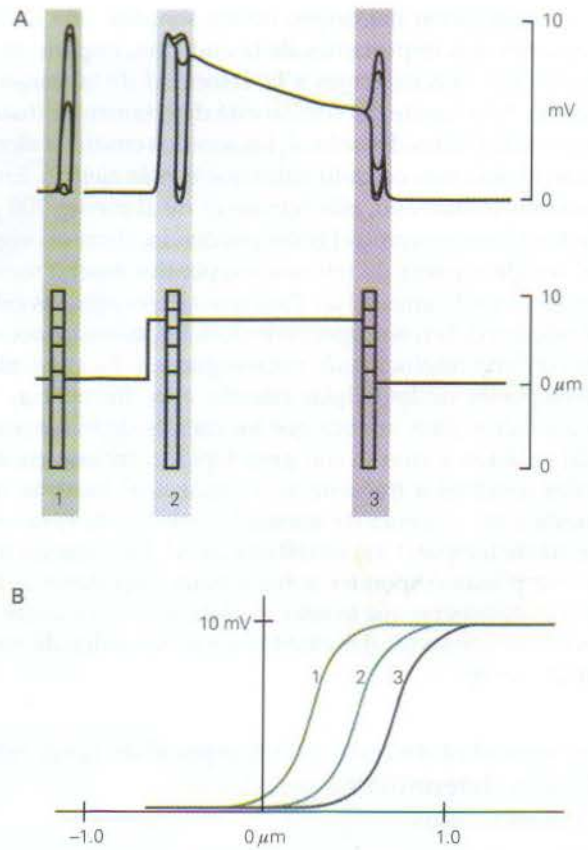


Figura 31-4. Adaptación de la transformación mecanoeléctrica en las células ciliadas.

A. Mediante una serie de pruebas, se somete al haz de cilios a diversas desviaciones. Los estímulos de prueba de diversos tamaños se aplican antes (**1**) y en dos momentos durante una desviación del haz mantenida durante 100 ms (**2-3**). La familia de potenciales receptores revela una despolarización inicial rápida a la que sigue, durante la exposición mantenida, una disminución gradual que alcanza una meseta.

B. Relación entre el desplazamiento y la respuesta eléctrica del haz de cilios antes y durante el desplazamiento mantenido. A medida que se produce la adaptación, la relación sigmoidea entre el desplazamiento del haz y el potencial receptor se desvía a lo largo de la abscisa, sin cambios sustanciales de la forma o de la amplitud de la curva. De este resultado se deduce que la sensibilidad mecánica del haz de cilios emigra hacia la posición en que se mantiene el haz durante la adaptación a los estímulos prolongados.

de la desensibilización, en la que la sensibilidad del receptor no disminuye. Sin embargo, ante una estimulación prolongada, el intervalo de sensibilidad mecánica del haz de cilios emigra desde el que muestra en posición de reposo a otro correspondiente a la posición de desviación mantenida por el estímulo. La adaptación se produce sobre una escala temporal tres órdenes de magnitud más lenta que la de transformación mecanoeléctrica: la constante de tiempo de adaptación es de alrededor de 25 ms cuando la endolinfa baña el haz de cilios. Tanto la velocidad como la amplitud de la adaptación aumentan al hacerlo la concentración de Ca^{2+} en el líquido que está en contacto con la superficie apical de la célula.

¿Cómo se produce la adaptación? Como la rigidez del haz de cilios cambia a medida que se produce la adaptación, es evidente que el proceso implica un ajuste de la tensión ejercida por los muelles de regulación. Parece como si la estructura de anclaje del extremo superior de cada unión del extremo, la *placa de inserción*, fuera llevada a una nueva posición por un motor molecular activo durante la adaptación. En los haces de cilios existen varios candidatos para efectuar esa función, diversas formas de miosina, las moléculas motoras generalmente asociadas a la movilidad a lo largo de los filamentos de actina. Por ejemplo, los estudios inmunohistoquímicos revelan la presencia de grupos de miosina Iβ cerca del extremo de los estereocilios, posiblemente en las placas de inserción. Los haces de cilios contienen también miosina VI y miosina VIIa. La función de estas isozimas, cuya actividad ATPasa está regulada por varias moléculas de calmodulina asociadas, se desconoce. Varias de estas moléculas de miosina podrían mantener la tensión en cada unión del extremo, haciendo ascender a los filamentos de actina del citoesqueleto y atrayendo con ellos a la inserción de la unión (Fig. 31-5).

Cuando un estímulo aumenta de manera progresiva la tensión del muelle de control, el canal de transformación asociado al mismo se abre, permitiendo la entrada de cationes. Como el citoplasma del estereocilio acumula iones de Ca^{2+}, estos interactúan con las moléculas de calmodulina y hacen que las moléculas asociadas de miosina Iβ ejerzan menos fuerza ascendente. De esta forma, el muelle de control puede tirar hacia abajo de la molécula de miosina, provocando su acortamiento. Cuando el muelle alcanza su tensión de reposo, el cierre del canal reduce la entrada de Ca^{2+} a su valor original, estableciendo un equilibrio entre la fuerza de tracción ascendente hacia arriba producida por la miosina y la tensión hacia abajo ejercida por el muelle.

Las células ciliadas están sintonizadas para frecuencias específicas del estímulo

Las células ciliadas deben enfrentarse a estímulos acústicos de un contenido energético muy escaso. Si el estímulo consiste en una señal periódica, como es la presión sinusoidal de un tono puro, un sistema de detección puede aumentar el cociente señal:ruido, amplificando la respuesta a una frecuencia pertinente. Se conocen al menos dos mecanismos que realizan esta tarea.

En primer lugar, las propiedades mecánicas del haz de cilios actúan afinando el haz a una frecuencia concreta. La frecuencia natural de cada haz de cilios depende de sus propiedades mecánicas, de la misma forma que la frecuencia de resonancia de un diapasón depende de su

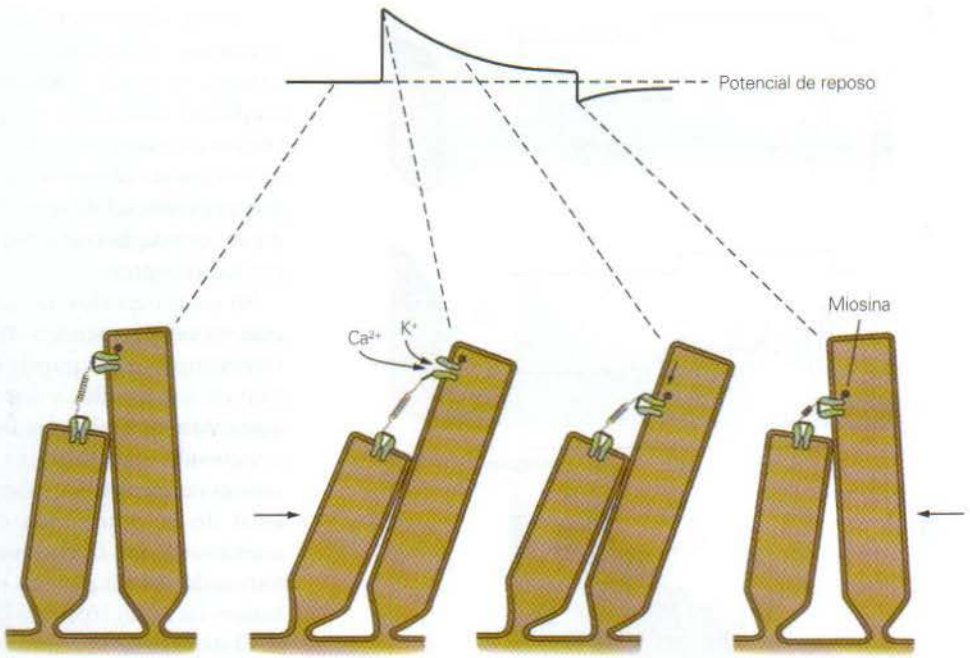


Figura 31-5. Modelo de adaptación de las células ciliadas. Un haz de cilios puede someterse a una desviación prolongada en dirección positiva o negativa. La respuesta eléctrica a un estímulo positivo produce una despolarización inicial, a la que sigue una disminución hasta una meseta cuyo descenso cae por debajo del potencial de reposo cuando cesa el estímulo. La estimulación negativa provoca una respuesta complementaria. El potencial receptor disminuye mucho durante la estimulación, pero muestra un rebote al final. El movimiento del haz en respuesta a la estimulación positiva aumenta la tensión de la unión del extremo y abre los canales de transformación. Sin embargo, si la estimulación se mantiene, la fijación superior de la unión del extremo se desplaza hacia abajo por el estereocilio, lo que permite que cada canal se cierre durante la adaptación. Durante la estimulación negativa se restablece la tensión inicialmente escasa de la unión del extremo mediante un ascenso activo de éste a su inserción superior.

flexibilidad y de su masa. Los elementos flexibles que restablecen un haz a su posición recta de reposo consisten tanto en los muelles de control como en las raicillas de actina de la base del estereocilio. Como el haz se mueve en un medio viscoso, la masa pertinente para el afinamiento del haz comprende la del volumen de agua arrastrado por el movimiento del haz. También la viscosidad supone un gran obstáculo para el movimiento: aunque el haz responde de manera óptima a una frecuencia concreta, difiere de un diapasón en que es incapaz de mantener la oscilación cuando el estímulo cesa.

En muchos órganos auditivos la longitud de los haces de cilios varía de forma sistemática a lo largo del eje de las frecuencias del órgano. Las células ciliadas que responden a los estímulos de aceleración, vibración y acústicos de baja frecuencia son las que poseen los haces más largos, mientras que los receptores para las señales acústicas de alta frecuencia son los de haces más cortos. Por ejemplo, en el caracol humano, la longitud del haz de cilios de una célula ciliada interna que responde a frecuencias de hasta 20 kHz es de 4 μm. En el extremo opuesto, la longitud del haz de una célula sensible a estímulos de 20 Hz es superior a 7 μm. La relación sistemática entre la posición anatómica y la frecuencia con la que las células son más sensibles recibe el nombre de *mapa tonotópico*. Como se vio en el Capítulo 30, este fenómeno está muy extendido en todo el sistema auditivo.

Los modelos computarizados demuestran que el mecanismo de diapasón sintoniza las células ciliadas con haces de cilios que se mantienen libres, es decir, no unidos a la membrana tectoria. Estas células son las células ciliadas internas del caracol humano, los receptores que proporcionan la mayor parte de la información transportada por el nervio coclear. La longitud de los estereocilios también podría influir en la sintonización de las células cuyos haces se insertan en la membrana tectoria, en las que también se da la relación inversa entre longitud del haz y frecuencia característica.

El segundo mecanismo que sintoniza cada célula ciliada con su frecuencia específica es de naturaleza eléctrica y se produce después de la transformación mecanoeléctrica. En los peces, los anfibios, los reptiles y los pájaros, el potencial de membrana de las células ciliadas resuena a una frecuencia determinada. No se sabe si en los oídos de los mamíferos, incluido el hombre, la resonancia eléctrica contribuye a la sintonización de la frecuencia. La resonancia eléctrica se demuestra de forma experimental inyectando un impulso de corriente en una célula ciliada

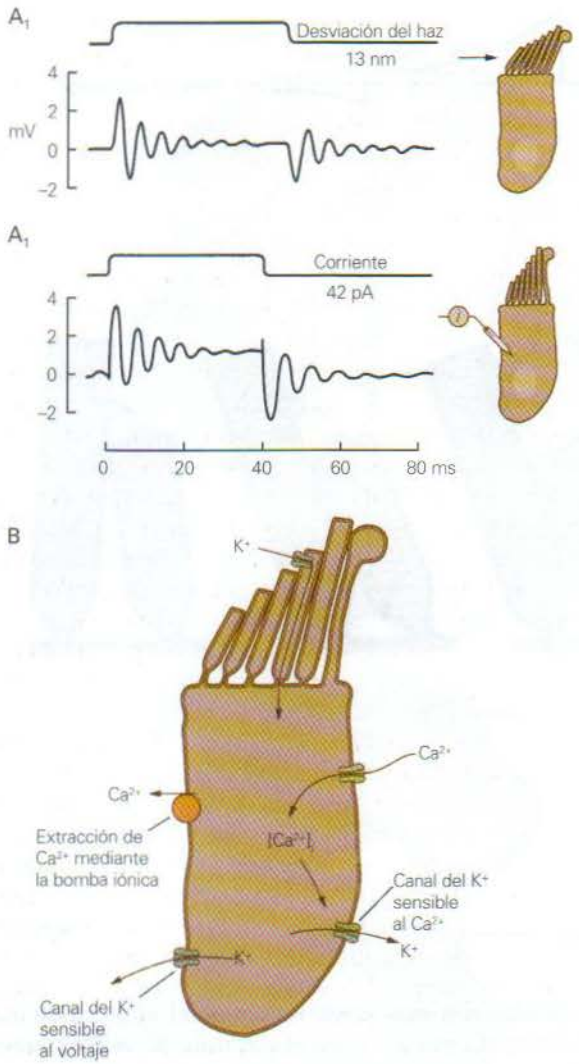


Figura 31-6. Respuesta de resonancia eléctrica de una célula ciliada del oído interno de una tortuga. (Tomado de Crawford y Fettiplace, 1985.)

A.1. Cuando el haz de cilios se desvía, el potencial receptor de la célula ciliada muestra una oscilación sinusoidal o de aviso, con una frecuencia de alrededor de 180 Hz. **2.** El paso de una corriente eléctrica por la misma célula mediante un microelectrodo despierta una oscilación del potencial de membrana de frecuencia similar, lo que indica que un resonador eléctrico sintoniza a la célula con una frecuencia de estímulo específica.

B. Modelo de resonancia eléctrica en una célula ciliada. La desviación positiva del haz de cilios o la inyección de una corriente con un microelectrodo hace que la entrada de K^+ despolarice la célula. La despolarización abre los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje, lo que aumenta la despolarización por permitir la entrada de Ca^{2+}. Sin embargo, cuando este ion se acumula en el citoplasma, activa los canales de K^+ sensibles al Ca^{2+} que, junto con los canales de K^+ sensibles al voltaje, permiten la salida de K^+ y la repolarización de la célula. Para mantener una concentración citoplásmica adecuada de Ca^{2+}, éste debe ser secuestrado y, en último término, bombeado fuera de la célula.

allí donde el potencial de membrana sufre una oscilación sinusoidal exponencialmente amortiguada (Fig. 31-6A). Cuando la célula se estimula con estímulos mecánicos de amplitud constante, su aparato de transformación responde a lo largo de una amplia gama de frecuencias. Sin embargo, la estimulación con la frecuencia concreta a la que el potencial de membrana de la célula resuena cuando se inyecta la corriente es la que provoca el mayor potencial receptor.

En estas especies, las células que responden a frecuencias específicas suelen distribuirse de forma tonotópica. Por ejemplo, en la papila basilar, el órgano receptor auditivo de los reptiles y los pájaros, las frecuencias con las que están sintonizadas las células ciliadas muestran una progresión continua a lo largo del órgano. Como la liberación de transmisores sinápticos en la superficie basolateral de la célula está controlada por el potencial de membrana, las fibras nerviosas postsinápticas que inervan cada célula son las que mejor responden a los estímulos de cada frecuencia específica.

El origen de la resonancia eléctrica se ha demostrado mediante registros de células ciliadas aisladas usando la técnica de la pinza de voltaje (véase el Recuadro 9-1). La fase despolarizante de una oscilación es conducida por la corriente que entra en la célula ciliada a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje, mientras que el componente repolarizante es el resultado de la corriente de salida a través de los canales de K^+ sensibles al Ca^{2+} (Fig. 31-6B). La frecuencia y la amortiguación de la resonancia dependen de varios factores: la capacitancia de la membrana, el número y las propiedades cinéticas de los canales de Ca^{2+} y K^+ y la evolución temporal de la eliminación del Ca^{2+} mediante difusión, secuestro y expulsión.

Aún no se sabe cómo se sintonizan las células ciliadas con sus frecuencias correctas durante el desarrollo. Sin embargo, recientemente se ha observado que la unión alternativa del ARNm que codifica los canales de K^+ en el caracol genera isoformas de canales que difieren en cuanto a su sensibilidad al voltaje y al Ca^{2+}. Estas variaciones podrían justificar las diferencias en la selectividad de frecuencias de las células ciliadas en las que se expresan estos canales.

Potenciales receptores de baja amplitud desencadenan la transmisión sináptica desde las células ciliadas

Además de receptores sensitivos, las células ciliadas son también terminales presinápticas. La membrana basolateral de cada una de ellas contiene varias zonas presinápticas activas en las que se liberan neurotransmisores químicos. Cada zona activa posee cuatro importantes características morfológicas (Fig. 31-7). En el citoplasma adyacente al lugar de liberación se encuentra un cuerpo denso presináptico que es una estructura esférica u ovoi-

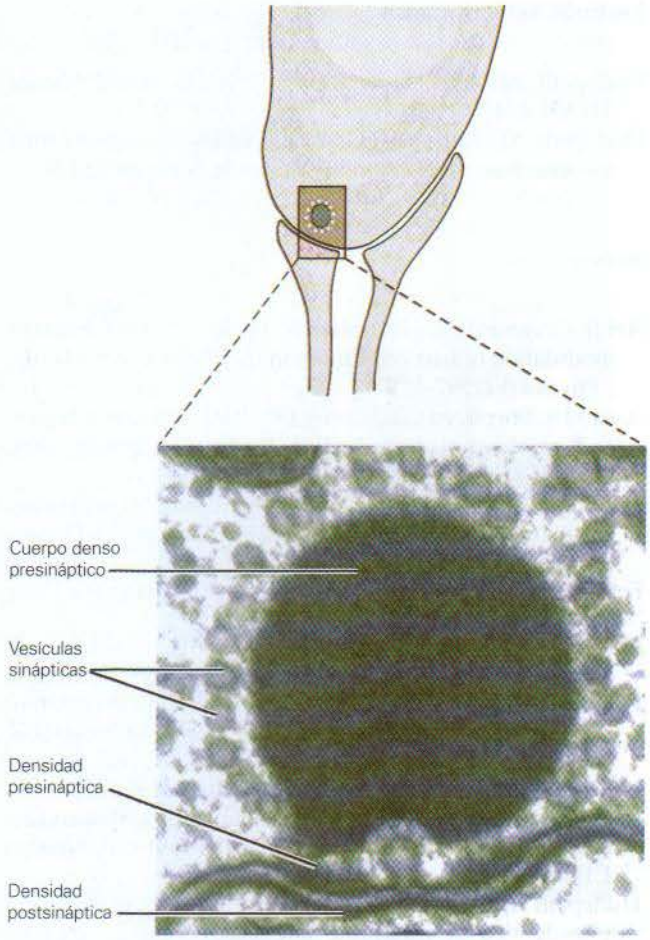


Figura 31-7. Sinapsis aferente de una célula ciliada. El citoplasma de una célula ciliada ocupa la mayor parte de esta microfotografía electrónica de transmisión que muestra una terminal aferente en la parte inferior de la imagen. La zona activa se caracteriza por un cuerpo denso presináptico esférico rodeado de un halo de vesículas sinápticas de centro claro. Bajo el cuerpo denso se encuentra la densidad presináptica, en el medio de la cual se observa la exocitosis de una vesícula. La parte interna del plasmalema de la terminal aferente posee una discreta densidad postsináptica. (Tomado de Jacobs y Hudspeth, 1990.)

de, fibrilar y osmiófila, de unos 400 nm de diámetro. Aunque se desconoce su composición bioquímica, el cuerpo denso se parece a la cinta sináptica de una célula fotorreceptora y podría ser un complejo de densidades presinápticas más pequeñas, como las encontradas en la unión neuromuscular y en la sinapsis del sistema nervioso central. El cuerpo denso presináptico se halla rodeado de vesículas sinápticas de núcleo claro de 35 nm de diámetro, unidas a veces al cuerpo denso mediante filamentos tenues. Entre el cuerpo denso y la membrana plasmática presináptica existe una llamativa densidad presináptica en la que suelen encontrarse varias filas de material filamentoso. Dentro del plasmalema, hileras de largas partículas intramembranosas se disponen en registro con las bandas de densidad presináptica. Parece que estas partículas abarcan a los canales del Ca^{2+} que intervienen en la liberación del transmisor, así como a los canales de K^+ que participan en la resonancia eléctrica.

Pocos son los estudios fisiológicos efectuados en relación con las sinapsis aferentes de las células ciliadas de los mamíferos. No obstante, las sinapsis de los mamíferos son estructuralmente similares a las de los demás vertebrados, por lo que es probable que las conclusiones obtenidas en sistemas modelo puedan aplicarse también a ellas. Los estudios llevados a cabo en vertebrados no mamíferos indican que, al igual que sucede en la mayoría de las sinapsis (Capítulo 10), las de las células ciliadas liberan un transmisor que provoca la despolarización presináptica y que requiere de la presencia de Ca^{2+} en el medio extracelular. Los registros postsinápticos indican que la liberación del transmisor sináptico de las células ciliadas es de naturaleza cuántica; el comportamiento estadístico de estas sinapsis es similar al de las uniones neuromusculares (Capítulo 11). La identidad del neurotransmisor aferente sigue siendo objeto de debate. Parece que en algunos casos es el glutamato, pero existen pruebas que sugieren también otras sustancias aún no identificadas.

Las sinapsis aferentes de las células ciliadas tienen varias características poco frecuentes que justifican sus capacidades de señalización especializada. Muchas células ciliadas liberan transmisores en reposo. Durante la transmisión sináptica, la cantidad de transmisor liberado y la actividad consiguiente de las fibras nerviosas aferentes se regula al alza o a la baja, dependiendo de que la células ciliada esté despolarizada o hiperpolarizada en relación con su potencial de reposo. Según esta observación, los canales del Ca^{2+} de las células ciliadas se activan a su potencial de reposo, permitiendo una pérdida constante del ion que permite liberar el transmisor a las células no estimuladas.

Otra característica poco frecuente de las sinapsis de las células ciliadas es que, al igual que los fotorreceptores, deben poder liberar neurotransmisor de forma fiable en respuesta a un potencial receptor umbral de aproximadamente sólo 100 μV. Esta característica podría derivar también del hecho de que los canales presinápticos del Ca^{2+} se activen con el potencial de reposo.

Por último, las células ciliadas que responden a los estímulos de alta frecuencia, sobre todo las del caracol de los mamíferos, han de ser capaces de reunir las vesículas sinápticas a una velocidad lo suficientemente elevada como para garantizar una señalización fiable. Aunque no se conoce la función del cuerpo denso presináptico, la importancia de su estructura en las células ciliadas y su estrecha asociación con el aparato de liberación de las vesículas indican que interviene en esta liberación insólitamente rápida del neurotransmisor como respuesta a una estimulación mínima.

La mayoría de las células ciliadas recibe impulsos sinápticos eferentes procedentes de las neuronas del tron-

co encefálico. A diferencia de las terminaciones aferentes especializadas antes aludidas, las terminales eferentes tienen la forma típica de las sinapsis periféricas. Los axones eferentes acaban en la superficie de las células ciliadas mediante botones relativamente grandes. El citoplasma presináptico contiene numerosas vesículas sinápticas claras de unos 50 nm de diámetro, así como un número menor de vesículas de mayor tamaño y núcleo denso. El principal transmisor eferente es la acetilcolina (ACh). Sin embargo, el péptido del gen relacionado con la calcitonina (CGRP) también aparece en las terminaciones eferentes y puede liberarse junto con la ACh. Inmediatamente por debajo de cada terminación eferente, en el citoplasma postsináptico de la célula ciliada, se encuentra una cisterna única de retículo endoplásmico, estructura que podría intervenir en la liberación y recaptación del Ca^{2+} en respuesta a los estímulos eferentes.

La estimulación eferente produce efectos distintos en las diferentes células ciliadas. En el aparato vestibular, reduce o incrementa la actividad nerviosa de las fibras aferentes conectadas a las células ciliadas diana. La función mejor conocida de la inervación eferente es la ejercida en el caso de las células ciliadas que utilizan la resonancia eléctrica para sintonizar la frecuencia. Cuando la inervación nerviosa eferente recibe un estímulo, la transmisión eferente hiperpolariza las células ciliadas correspondientes y, lo que es más importante, el aumento de la conductancia de la membrana inducido por el transmisor perturba el circuito resonante críticamente sintonizado en la membrana de la célula ciliada, disminuyendo así tanto la nitidez como la selectividad de la frecuencia y la ganancia de amplificación eléctrica. La compleja y poco habitual función de la inervación eferente en el caracol humano se estudió en el Capítulo 30.

Resumen

Como receptores de los sistemas auditivo y vestibular, las células ciliadas tienen tres funciones importantes. Mediante sus haces de cilios sensibles a la estimulación mecánica, transforman los sonidos en respuestas eléctricas. En muchos casos, las células ciliadas hacen su contribución mecánica o eléctrica a la selectividad de frecuencia del órgano receptor. Por último, cada célula ciliada es, de hecho, una terminal sináptica cuya liberación de un neurotransmisor químico provoca una respuesta en las fibras del VIII par craneal.

A. J. Hudspeth

Lecturas seleccionadas

Hudspeth AJ. 1989. How the ear's works work. Nature 341:397-404.

Hudspeth AJ, Gillespie PG. 1994. Pulling springs to tune transduction: adaptation by hair cells. Neuron 12:1-9.

Referencias

Art JJ, Crawford AC, Fettiplace R, Fuchs PA. 1985. Efferent modulation of hair cell tuning in the cochlea of the turtle. J Physiol 360:397-421.

Assad JA, Shepherd GM, Corey DP. 1991. Tip-link integrity and mechanical transduction in vertebrate hair cells. Neuron 7:985-994.

Crawford AC, Fettiplace R. 1985. The mechanical properties of ciliary bundles of turtle cochlear hair cells. J Physiol (Lond) 364:359-379.

Fettiplace R. 1987. Electrical tuning of hair cells in the inner ear. Trends Neurosci 10:421-425.

Freeman DM, Weiss TF. 1988. The role of fluid inertia in mechanical stimulation of hair cells. Hearing Res 35:201-207.

Holton T, Hudspeth AJ. 1983. A micromechanical contribution to cochlear tuning and tonotopic organization. Science 222:508-510.

Howard J, Hudspeth AJ. 1988. Compliance of the hair bundle associated with gating of mechanoelectrical transduction channels in the bullfrog's saccular hair cell. Neuron 1:189-199.

Hudspeth AJ. 1982. Extracellular current flow and the site of transduction by vertebrate hair cells. J Neurosci 2:1-10.

Hudspeth AJ, Lewis RS. 1988. A model for electrical resonance and frequency tuning in saccular hair cells of the bull-frog, *Rana catesbeiana*. J Physiol (Lond) 400:275-297.

Jacobs RA, Hudspeth AJ. 1990. Ultrastructural correlates of mechanoelectrical transduction in hair cells of the bullfrog's internal ear. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 55:547-561.

Lumpkin EA, Hudspeth AJ. 1998. Regulation of free Ca^{2+} concentration in hair-cell stereocilia. J Neurosci 18:6300-6318.

Rosenblatt KP, Sun Z-P, Heller S, Hudspeth AJ. 1997. Distribution of Ca^{2+} -activated K^+ channel isoforms along the tonotopic gradient of the chicken's cochlea. Neuron 19:1061-1075.

Tilney LG, Tilney MS, Saunders JS, DeRosier DJ. 1986. Actin filaments, stereocilia, and hair cells of the bird cochlea. III. The development and differentiation of hair cells and stereocilia. Dev Biol 116:100-118.

Wright A. 1984. Dimensions of the cochlear stereocilia in man and the guinea pig. Hear Res 13:89-98.

32

Olfato y gusto: los sentidos químicos

La neuronas sensitivas olfatorias nasales detectan los olores

Los distintos odorantes estimulan neuronas sensitivas olfatorias diferentes

Una gran familia de receptores de odorantes permite discriminar una amplia variedad de olores

La interacción entre los odorantes y los receptores activa un sistema de segundos mensajeros que provoca la despolarización de la neurona sensitiva

Diferentes neuronas olfatorias expresan receptores distintos para los odorantes

La información olfativa se codifica especialmente en el bulbo olfatorio

La información olfativa se trasmite desde el bulbo olfatorio a la neocorteza de forma directa y a través del tálamo

Las feromonas son mensajeros químicos específicos de especie

El órgano vomeronasal transmite la información relativa a las feromonas

La transformación sensitiva en el órgano vomeronasal es distinta a la de la nariz

La agudeza olfativa humana es variable

Los invertebrados y los vertebrados utilizan estrategias distintas para procesar la información de los quimiorreceptores

Las células gustativas de la boca detectan los estímulos gustativos

Las células gustativas se agrupan en las yemas gustativas

Las cuatro calidades diferentes de sabores dependen de diversos mecanismos

La información sobre el gusto llega a la corteza a través del tálamo

Las distintas sensaciones gustativas derivan de las variaciones de los patrones de actividad de la población de fibras aferentes

La sensación de sabor es el resultado de una combinación de aferencias gustativas, olfatorias y somatosensitivas

Resumen

SUFRIMOS UN BOMBARDEO CONTINUO por moléculas liberadas al medio que nos rodea. A través de los sentidos del olfato y el gusto, estas moléculas nos proporcionan una información importante que utilizamos de forma constante en la vida cotidiana. Nos informan sobre la disponibilidad de alimentos y del placer o del peligro potencial asociado a ellos. También inician los cambios fisiológicos necesarios para la digestión y la utilización de los alimentos ingeridos. En muchos mamíferos, el sentido del olfato desempeña un papel adicional, despertando respuestas fisiológicas y de comportamiento en relación con los miembros de su misma especie.

El hombre y otros mamíferos pueden discriminar una gran variedad de olores y sabores. Aunque la capacidad olfatoria del hombre es limitada en comparación con la de algunos otros mamíferos, aún podemos percibir miles de moléculas olorosas distintas (*odorantes*). Los perfumistas, muy acostumbrados a discriminar entre olores, afirman poder distinguir hasta 5000 tipos distintos de olores y los catadores de vino admiten poder separar más de 00 componentes distintos del gusto basándose en combinaciones de aromas y sabores.

Las células sensitivas especializadas de la nariz y la boca son sensibles a las moléculas que se huelen y se saborean y transmiten esa información al cerebro. En el sistema olfatorio, las células sensitivas son neuronas sensitivas olfatorias que residen en un neuroepitelio especializado situado en la parte posterior de la cavidad nasal. Las células sensitivas de la boca que captan los estímulos del gusto (*sustancias gustativas*) son células epiteliales especializadas llamadas células del gusto que se agrupan en las papilas gustativas. Estas células pueden percibir cuatro tipos básicos

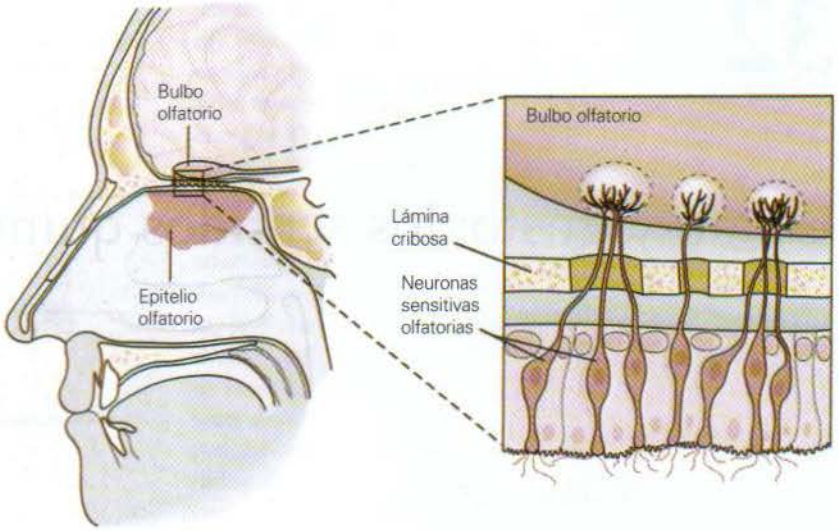


Figura 32-1. Las neuronas sensitivas olfatorias se encuentran en una pequeña zona de epitelio especializado situada en el hueco dorsal posterior de la cavidad nasal. Los axones de estas neuronas se dirigen al bulbo olfatorio del encéfalo, una pequeña estructura ovoide que descansa sobre la lámina cribosa del hueso etmoides.

de estímulos gustativos: amargo, dulce, salado y ácido. La gran variedad de sabores que asociamos al gusto son generalmente mezclas complejas de moléculas pertenecientes a una de estas cuatro categorías, junto con sustancias volátiles que alcanzan el sistema olfatorio de la parte posterior de las fosas nasales durante la masticación y la deglución. El sistema somatosensitivo también desempeña una función en el sentido del gusto. Percibe las texturas de los alimentos y localiza en la boca las sensaciones de los sabores aportadas por el sistema olfatorio.

En este capítulo se expone la forma en que se detectan los estímulos olfatorios y gustativos y cómo se codifican en patrones de señales nerviosas que se transmiten al cerebro. En los últimos años se ha aprendido mucho sobre los mecanismos de la detección y de la transformación de las señales en las neuronas sensitivas olfatorias y en las células gustativas. Veremos que las estrategias utilizadas por estas células para captar y transmitir la información implican la existencia de receptores específicos, moléculas de transformación de las señales y canales iónicos similares a los de otros sistemas nerviosos o no nerviosos. Se considerarán también las vías nerviosas por las que se transmite la información olfatoria y gustativa, y las estrategias de organización utilizadas por los sistemas olfatorio y gustativo para discriminar entre la amplia variedad de estímulos químicos procedentes del entorno.

Las neuronas sensitivas olfatorias nasales detectan los olores

Los primeros fenómenos de la percepción de los olores tienen lugar en las neuronas sensitivas olfatorias de la nariz. Estas neuronas están incluidas en el epitelio olfatorio, una pequeña zona de epitelio especializado que, en el hombre, cubre una región de la parte posterior de la cavidad nasal de unos 5 cm^2 (Fig. 32-1). El epitelio olfatorio humano está formado por varios millones de neuronas sensitivas olfatorias entremezcladas con células de sostén de tipo glial, situadas ambas sobre una capa basal de células precursoras (Fig. 32-2). Las neuronas olfatorias se distinguen entre las neuronas porque viven poco (promedio de vida de sólo 30-60 días) y son constantemente reemplazadas en la población de células pluripotenciales basales.

La neurona sensitiva olfatoria es una célula nerviosa bipolar (Fig. 32-2). Desde su polo apical, cada neurona emite una sola dendrita hacia una gran prominencia, desde la que salen 5-20 cilios dirigidos hacia la capa de moco que cubre el epitelio. Del polo basal de cada neurona nace un solo axón que atraviesa la lámina cribosa ósea situada sobre la cavidad nasal y llega al bulbo olfatorio, donde forma sinapsis con neuronas del bulbo olfatorio que reenvían las señales hacia la corteza olfatoria.

Los cilios de la neurona olfatoria son detectores de olor especializados. Poseen receptores específicos para los odorantes y también la maquinaria de transformación necesaria para amplificar las señales sensitivas y generar potenciales de acción en el axón de la neurona. El moco que baña los cilios procede de las células de sostén del epitelio olfatorio y de las glándulas de Bowman existentes bajo el epitelio y cuyos conductos se abren en la superficie epitelial. Parece que el moco proporciona el medio molecular e iónico adecuado para la detección del olor. Además, contiene proteínas solubles que captan los odorantes y que proceden de una glándula que se vacía en la cavidad nasal. Aunque por sí mismas no son receptores olfatorios, estas proteínas solubles captadoras de odorantes podrían contribuir a la concentración o a la eliminación de aquéllos.

Los distintos odorantes estimulan neuronas sensitivas olfatorias diferentes

Para ser discriminado, cada odorante debe producir una señal peculiar capaz de transmitirse desde la nariz al ce-

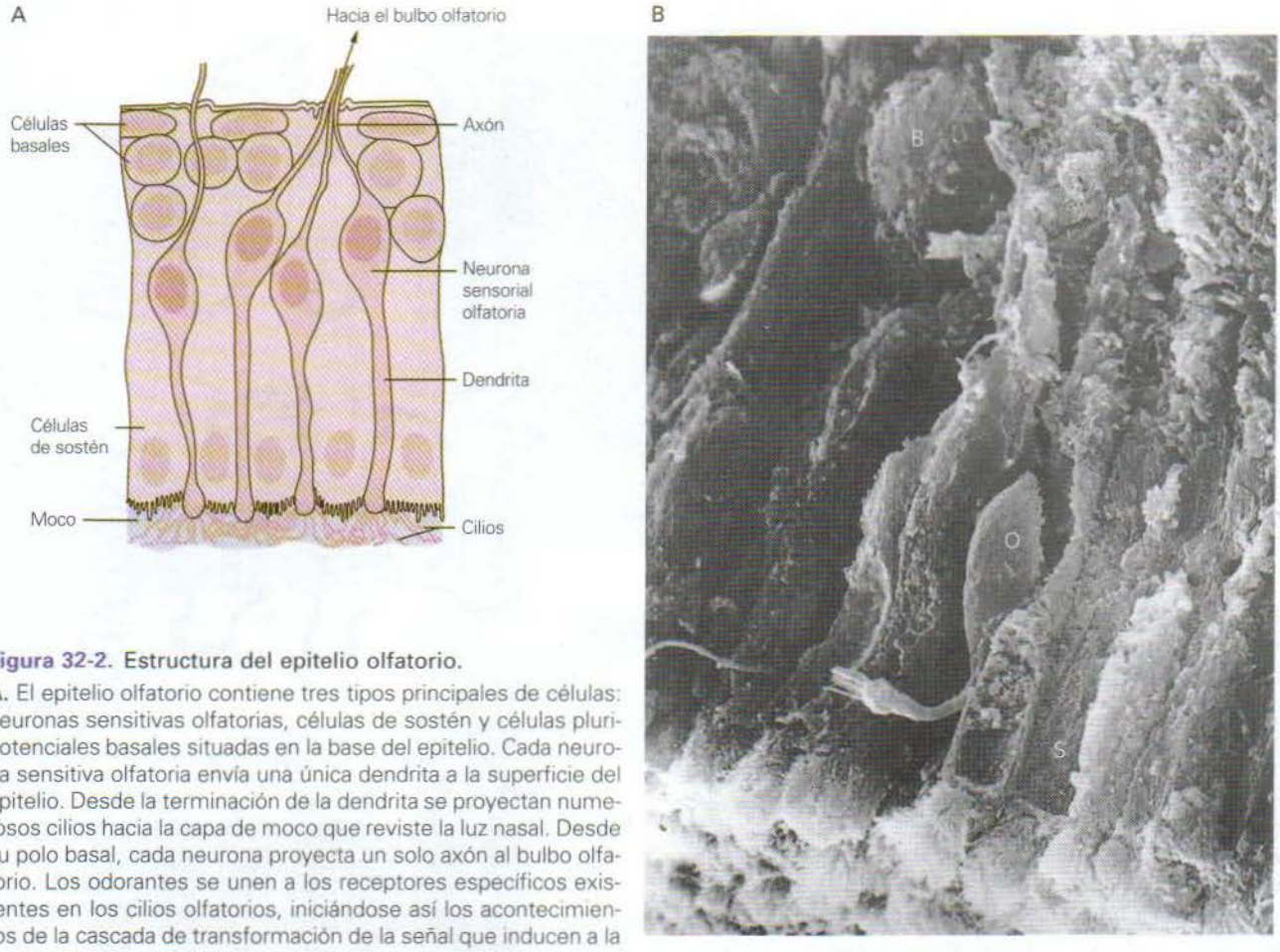


Figura 32-2. Estructura del epitelio olfatorio.

A. El epitelio olfatorio contiene tres tipos principales de células: neuronas sensitivas olfatorias, células de sostén y células pluripotenciales basales situadas en la base del epitelio. Cada neurona sensitiva olfatoria envía una única dendrita a la superficie del epitelio. Desde la terminación de la dendrita se proyectan numerosos cilios hacia la capa de moco que reviste la luz nasal. Desde su polo basal, cada neurona proyecta un solo axón al bulbo olfatorio. Los odorantes se unen a los receptores específicos existentes en los cilios olfatorios, iniciándose así los acontecimientos de la cascada de transformación de la señal que inducen a la producción de potenciales de acción en el axón sensitivo.

B. Esta microfotografía electrónica de barrido ilustra la estructura del epitelio olfatorio y del denso colchón de cilios olfatorios existente en la superficie epitelial (parte inferior de la imagen). Las células de sostén (**S**) son células cilíndricas con microvellosidades apicales y finas extensiones unidas a la base del epitelio. Entre las células de sostén (**S**) pueden verse una neurona sensitiva olfatoria (**O**) con su dendrita y sus cilios y una célula pluripotencial basal (**B**). (Tomado de Morrison y Constanzo, 1990.)

rebro. Ello es posible gracias, sobre todo, a las distintas sensibilidades de cada una de las neuronas sensitivas olfatorias en relación con los distintos odorantes (Figura 32-3). La respuesta habitual de la neurona al odorante consiste en la despolarización, con la consiguiente producción de potenciales de acción. El número de neuronas que responden a una sustancia olorosa varía según la concentración de esta última; las concentraciones más altas estimulan un mayor número de neuronas, lo que podría explicar por qué un ser humano enfrentado a una misma sustancia olorosa presentada en concentraciones distintas puede percibirla como diferente.

Una gran familia de receptores de odorantes permite discriminar una amplia variedad de olores

Los odorantes volátiles que penetran en la cavidad nasal y se disuelven en el moco son detectados por los receptores de olores existentes en los cilios de las neuronas sensitivas olfatorias. Al parecer, una gran familia de genes múltiples, identificada por primera vez en la rata, puede codificar más de 1000 tipos distintos de receptores de odorantes. Esta familia de genes, que también existe en el hombre, es extraordinariamente diversa. Aunque la estructura general de todos los receptores de odorantes es similar y todos tienen en común algunas secuencias de aminoácidos, cada uno de ellos es peculiar (Fig. 32-4). El tamaño y la diversidad sin precedentes de esta familia de receptores está destinada, sin duda, a llevar a cabo la discriminación de una amplia variedad de odorantes de tamaños, formas y grupos funcionales distintos.

Los receptores de los odorantes pertenecen a una gran superfamilia de proteínas receptoras estructuralmente emparentadas que transforman las señales mediante interacciones con proteínas heterotriméricas captadoras de GTP (proteínas G). Del mismo modo que otros recepto-

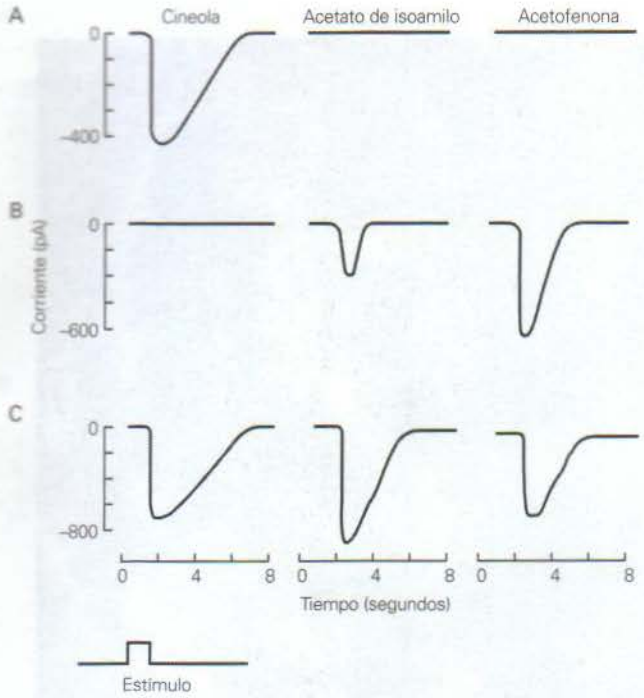


Figura 32-3. Cada una de las neuronas sensitivas olfatorias responde a odorantes diferentes. Registros de las respuestas de tres neuronas (A, B, C) a tres odorantes, cada uno de ellos en la concentración de 5×10^{-4} M, obtenidos mediante pruebas de registro de zona. Una célula sólo respondió a una de las sustancias, otra lo hizo a dos y la tercera fue estimulada por los tres odorantes. (Adaptado de Firestein y cols., 1993.)

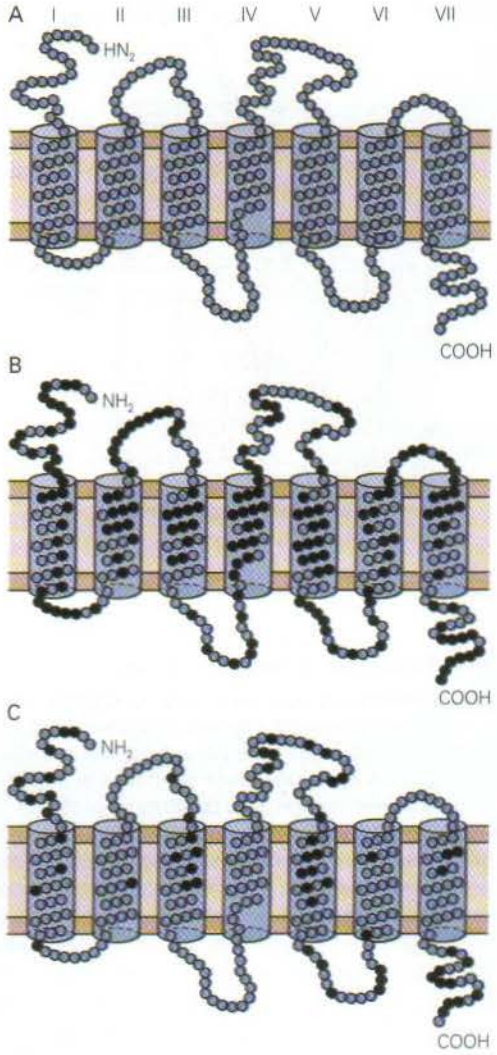


Figura 32-4. Las secuencias de aminoácidos de los receptores de los odorantes son muy diversas.

A. Se muestra un receptor típico de odorante (I15), con su configuración probable en la membrana y los siete dominios hidrófobos que se extienden sobre ésta. Cada círculo representa un aminoácido.

B. Las secuencias de aminoácidos de los receptores de los odorantes son muy diferentes. Los **círculos negros** indican aminoácidos distintos en dos receptores de odorantes (I15 y F6). La extrema diversidad de las secuencias de aminoácidos de los distintos dominios transmembranosos concuerda con la posibilidad de que el plano de la membrana forme un bolsillo de unión con el ligando mediante una combinación de los dominios transmembranosos.

C. Aunque los receptores de odorantes y los genes que los codifican tienen secuencias muy variables, algunos están íntimamente relacionados. Se considera que los grupos de genes de receptores que comparten más del 80 % de las secuencias de nucleótidos idénticas pertenecen a la misma subfamilia. Los receptores a los que codifican tienen secuencias de aminoácidos similares y, por tanto, podrían entablar interacciones con odorantes similares. Los **círculos negros** indican los aminoácidos distintos en dos receptores (I15 e I9) que pertenecen a la misma subfamilia.

res que se unen a las proteínas G (véanse los Capítulos 5 y 13), los receptores de olores poseen regiones hidrófobas que probablemente funcionan como dominios transmembranosos (Fig. 32-4). Los estudios detallados de otros receptores que se unen a las proteínas G (p. ej., el receptor β-adrenérgico) indican que la interacción con el ligando ocurre en un bolsillo de unión con éste, formado por una combinación de regiones transmembranosas en muchos de estos receptores. Conviene observar que las secuencias de los aminoácidos de los receptores de olores son específicamente variables en distintos dominios transmembranosos, lo que constituye un posible mecanismo para el reconocimiento de diversos ligandos estructuralmente diferentes.

La interacción entre los odorantes y los receptores activa un sistema de segundos mensajeros que provoca la despolarización de la neurona sensitiva

Los odorantes incrementan la actividad adenilil ciclasa y AMPc en las preparaciones de cilios olfatorios. Esta efecto depende de GTP, lo que apunta a que la transformación olfatoria, al igual que la visual, tiene lugar a través de un mecanismo acoplado a la proteína G. La existencia

de una conductancia iónica en los cilios olfatorios controlada por nucleótidos cíclicos respalda también la existencia de un mecanismo por el que las elevaciones del AMPc inducidas por la sustancia olorosa pueden transformarse en cambios del potencial de membrana.

En la Figura 32-5 se representa el estado actual de los conocimientos sobre los fenómenos moleculares que sustentan la transformación de la señal olfatoria. En este modelo, la interacción de un odorante con su receptor induce un efecto del receptor sobre la proteína G heterotrimérica que, a su vez, provoca la liberación de la subunidad α de la proteína G unida al GTP, la $G_{\alpha olf}$, que estimula a la adenilil ciclasa para que produzca AMPc. El ascenso de la concentración de AMPc induce la apertura de los canales de los cationes controlados por nucleótidos cíclicos en la membrana de los cilios, con las consiguientes despolarización y generación de potenciales de acción en el axón sensitivo y transmisión de la señal al bulbo olfatorio. Otras cascadas de transformación adicionales en las que intervienen el inositol, el 1,4,5-trifosfato (IP_3), el GMP cíclico y el monóxido de carbono se activan asimismo tras la captación del odorante, aunque por el momento no se conocen con exactitud las funciones que desempeñan en la transformación.

Cuando nos encontramos expuestos continuamente a un olor desagradable, dejamos de notarlo tras un corto intervalo. Sin embargo, una breve exposición al aire fresco nos permite percibir de nuevo ese olor. Esta *adaptación* a los odorantes parece depender de al menos dos mecanismos fisiológicos distintos. En primer lugar, la interacción de un receptor de odorantes con su ligando podría producir la inactivación o *desensibilización* del receptor mediante su fosforilación por una proteína cinasa. En segundo lugar, la neurona olfatoria podría adaptarse a distintas concentraciones de una sustancia olorosa ajustando la sensibilidad al cAMP de sus canales iónicos controlados por nucleótidos cíclicos, un efecto conceptualmente análogo al de la adaptación a la luz en el sistema visual, en el que la sensibilidad se ajusta para acoplarse a la intensidad de la luz ambiental (véase el Recuadro 26-2).

Diferentes neuronas olfatorias expresan receptores distintos para los odorantes

¿Cómo proporcionan información los 1000 tipos distintos de receptores de olores organizados en el sistema olfatorio? Los estudios de hidribación *in situ* indican que cada gen de receptor de odorante se expresa tan sólo en alrededor del 0.1 % de las neuronas sensitivas olfatorias, lo que probablemente significa que cada neurona sólo expresa un tipo de receptor de olores. El análisis de la expresión de receptores en una sola neurona efectuado mediante la reacción en cadena de la polimerasa también respalda esta conclusión. Por tanto, es probable que cada neurona transmita al cerebro la información procedente de un solo tipo de receptor.

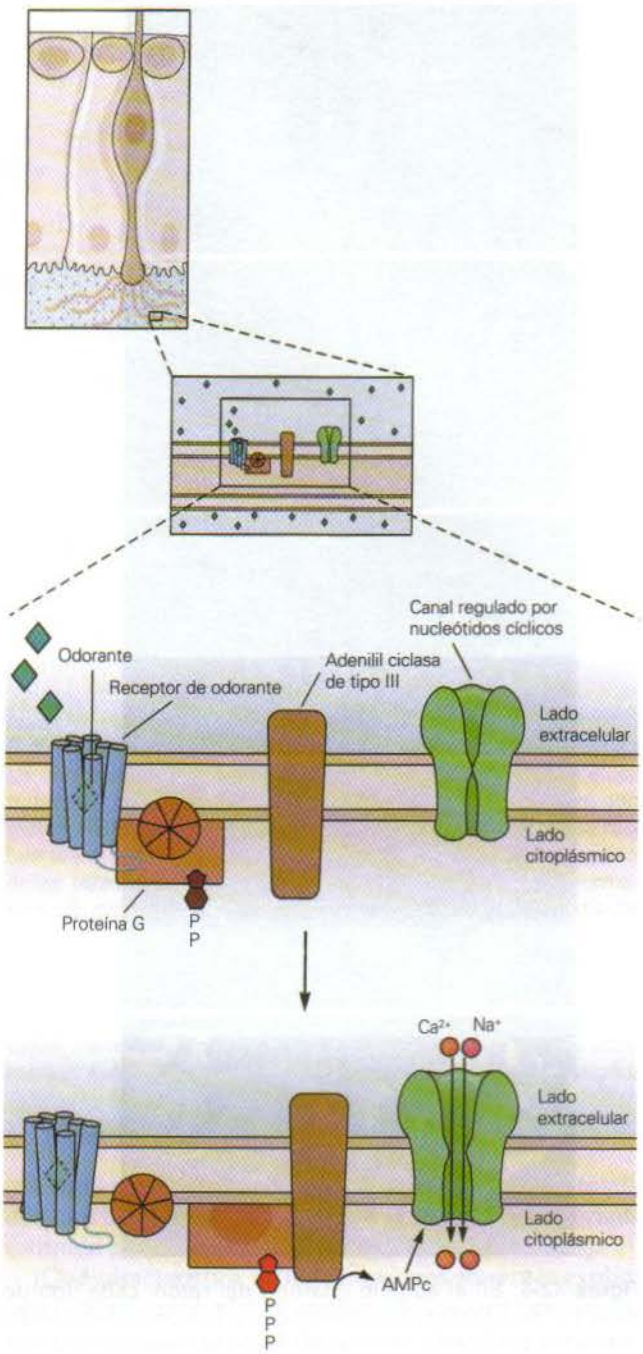


Figura 32-5. Transformación de la señal olfatoria. En este modelo, la unión de un odorante con su receptor hace que éste interactúe con una proteína G cuya subunidad α-acoplada a GTP ($G_{\alpha olf}$) estimula entonces la adenilil ciclasa tipo III. El aumento resultante de la concentración de AMPc abre los canales de los cationes regulados por nucleóticos cíclicos, facilitando la entrada de cationes y produciendo un cambio del potencial de membrana en la membrana del cilio.

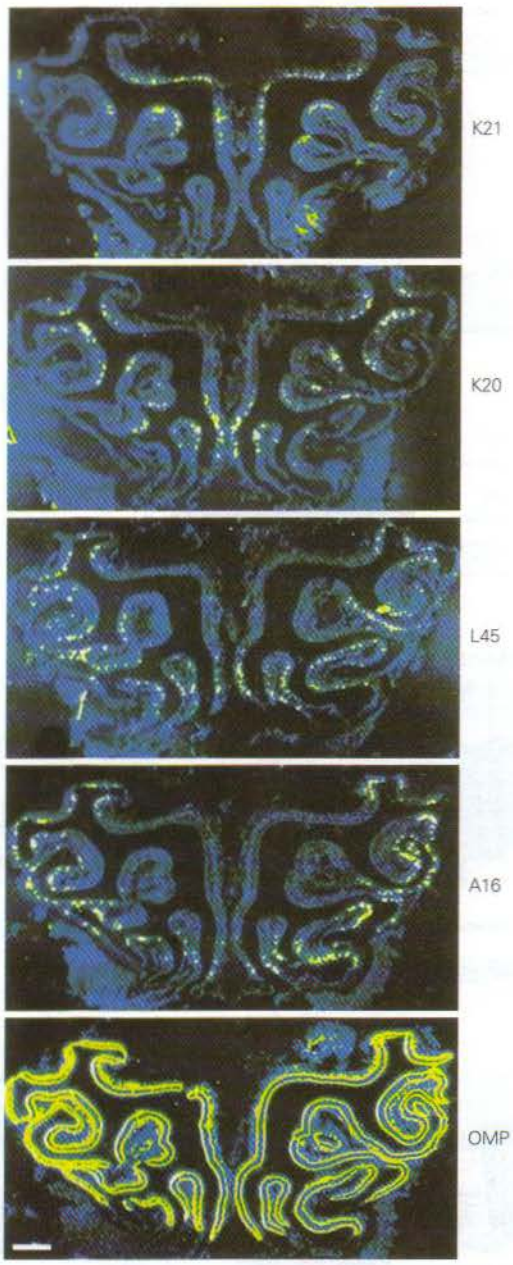


Figura 32-6. En el epitelio olfatorio del ratón, cada tipo de receptor de odorante se encuentra en una de cuatro zonas. Los cortes del epitelio olfatorio del mono se hibridaron con sondas marcadas con ^{35}S preparadas a partir de genes que codifican cuatro receptores de odorantes distintos (K21, K20, L45 y A16) o la proteína marcadora olfatoria (OMP), expresada por todas las neuronas sensitivas olfatorias. En el centro de cada corte se encuentra el tabique nasal, con las cavidades nasales a los lados. El patrón de expresión del ARNm de la OMP indica que la mayor parte de esta región de la cavidad nasal está revestida de epitelio olfatorio. Cada sonda receptora marca un pequeño porcentaje de una de las cuatro zonas, pero todas se encuentran salpicadas aleatoriamente por esa zona. Cada una de las sondas de receptores usadas se hibridaron con neuronas de zonas distintas. Obsérvese la simetría bilateral de las zonas en ambas cavidades nasales. Escala de la barra = 400 μm. (Tomado de Sullivan y cols., 1996.)

En los roedores, distintos grupos de genes de receptores de olores se expresan en cuatro zonas del epitelio olfatorio (Fig. 32-6). Las neuronas que poseen los mismos receptores se encuentran situadas en la misma zona, pero salpicadas por toda ella y mezcladas con neuronas que expresan otros receptores. Esta disposición indica que la información sensitiva se organiza aproximadamente en cuatro grandes conjuntos antes de ser remitida al cerebro. No se conoce el objeto final de esta segregación. Sin embargo, las distintas zonas del epitelio proyectan sus axones a diferentes dominios del bulbo olfatorio, lo que indica que la organización de las aferencias epiteliales persiste en el escalón siguiente de la vía olfatoria.

Esta extensa distribución de la codificación de la información parece implicar que, probablemente, la disposición descrita potencia al máximo la función de recogida de la información por el epitelio olfatorio. Como cualquier sustancia olorosa puede ser reconocida por los receptores en muchas regiones de la cavidad nasal, queda garantizada la respuesta a un olor, incluso aunque parte del epitelio sufra daños, como puede suceder durante una infección respiratoria o con el envejecimiento.

La información olfativa se codifica espacialmente en el bulbo olfatorio

La información sensitiva recogida en la nariz se transmite a los bulbos olfatorios del cerebro, estructuras pares situadas inmediatamente por encima y por detrás de las cavidades nasales. En el bulbo olfatorio, los axones sensitivos aferentes establecen sinapsis con las dendritas de las neuronas del bulbo en unas unidades sinápticas separadas anatómicamente llamadas glomérulos, de los que existen unos 2000 en el bulbo del ratón (Fig. 32-7). En el glomérulo, el axón sensitivo establece conexiones sinápticas con tres tipos distintos de neuronas: mitrales y en ovillo, neuronas repetidoras que proyectan sus axones a la corteza olfatoria, e interneuronas periglomerulares que rodean el glomérulo. El axón de cada neurona sensitiva olfatoria sólo establece sinapsis en un glomérulo. De la misma forma, la dendrita primaria de cada neurona repetidora mitral y en ovillo se limita a un solo glomérulo. En cada glomérulo, los axones de varios miles de neuronas sensitivas convergen sobre las dendritas de unas 20 a 50 neuronas repetidoras, por lo que el número de neuronas que transmiten las señales sensitivas olfatorias desciende en unas 100 veces.

¿Cómo se organiza la información sensitiva olfatoria en el bulbo olfatorio? Los conocimientos sobre esta cuestión proceden de experimentos en los que se aprovechó el hecho de que la supervivencia de las neuronas sensitivas olfatorias en la nariz depende de la integridad del bulbo olfatorio. Las lesiones relativamente pequeñas de éste provocan la degeneración de neuronas individuales

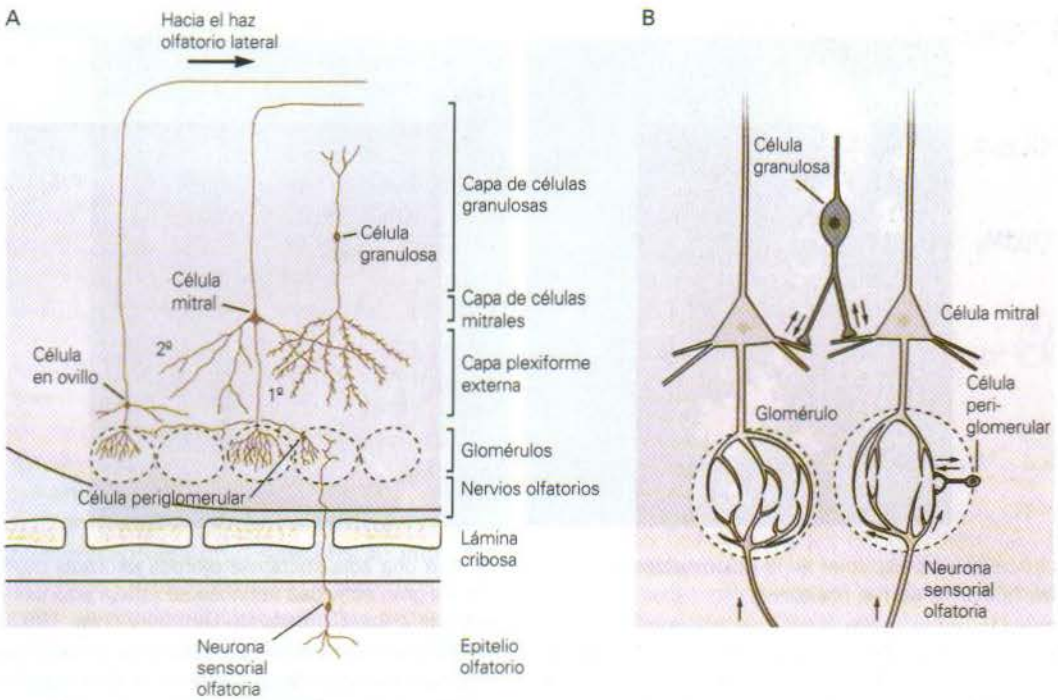


Figura 32-7. El bulbo olfatorio recibe señales procedentes de las neuronas sensitivas olfatorias. (Adaptado de Shepherd y Greer, 1990.)

A. Cada axón sensitivo termina en un solo glomérulo, formando sinapsis con las dendritas de las interneuronas periglomerulares y con las neuronas repetidoras mitrales y en ovillo. La dendrita primaria de cada célula mitral y en ovillo penetra en un solo glomérulo, donde se ramifica ampliamente. Estos dos tipos de células también envían dendritas secundarias a la capa plexiforme externa, donde las interneuronas granulosas establecen sinapsis recíprocas con estas dendritas secundarias. Los impulsos eferentes del bulbo son transportados por las células mitrales y en ovillo, cuyos axones alcanzan el haz olfatorio lateral.

B. En cada glomérulo, las células periglomerulares forman sinapsis dendrodendríticas inhibitorias con las dendritas de las células mitrales. Las células periglomerulares también establecen contactos inhibitorios ocasionales con las células mitrales que reciben aferencias procedentes de los glomérulos vecinos. Las dendritas secundarias de las células mitrales y en ovillo forman sinapsis excitadoras sobre las dendritas de las interneuronas granulosas, que, a su vez, establecen sinapsis inhibitorias con numerosas dendritas secundarias. Estas conexiones inhibitorias podrían proporcionar una cortina de inhibición que debe ser penetrada por los picos de excitación generados por los estímulos olorosos. También podría servir para afinar o perfeccionar la información sensitiva antes de su transmisión a la corteza olfatoria.

ampliamente distribuidas por el epitelio olfatorio, lo que indica que los axones de neuronas sensitivas de muchas áreas del epitelio convergen en los glomérulos de una región del bulbo. También respalda esta convergencia la observación de que es posible estimular una sola neurona repetidora mitral aplicando odorantes a muchas áreas distintas del epitelio olfatorio.

La presencia de unidades sinápticas anatómicamente distintas (glomérulos) en el bulbo olfatorio hizo pensar a los primeros investigadores que los glomérulos podrían actuar como unidades funcionales y que la información sobre odorantes diferentes podría localizarse en glomérulos distintos. La exposición de un animal a olores diferentes al mismo tiempo que se registra la actividad de una sola célula mitral apoya esta hipótesis. Cada célula mitral responde a múltiples odorantes, pero las células mitrales conectadas a distintos glomérulos suelen responder a distintos grupos de odorantes. Las técnicas de marcado que controlan la actividad nerviosa de la totalidad del bulbo olfatorio demuestran que cada odorante estimula muchos glomérulos distintos (Figura 32-8).

¿Qué característica de las conexiones aferentes explica estas observaciones? Del análisis de los patrones de las sinapsis formadas en el bulbo por las neuronas sensitivas que expresan distintos receptores de odorantes se deduce que los axones de todas las neuronas que expresan el mismo receptor convergen en pocos glomérulos (Figura 32-8). Parece que cada glomérulo puede recibir impulsos procedentes de un solo tipo de receptor. Es curioso que los glomérulos que reciben impulsos procedentes de un tipo específico de receptor ocupen las mismas localizaciones en los bulbos olfatorios de distintos animales. Por tanto, en el nivel aferente del bulbo olfatorio, los distintos receptores de odorantes proyectados en los diferentes glomérulos crean un mapa espacial estereotipado de información sensitiva.

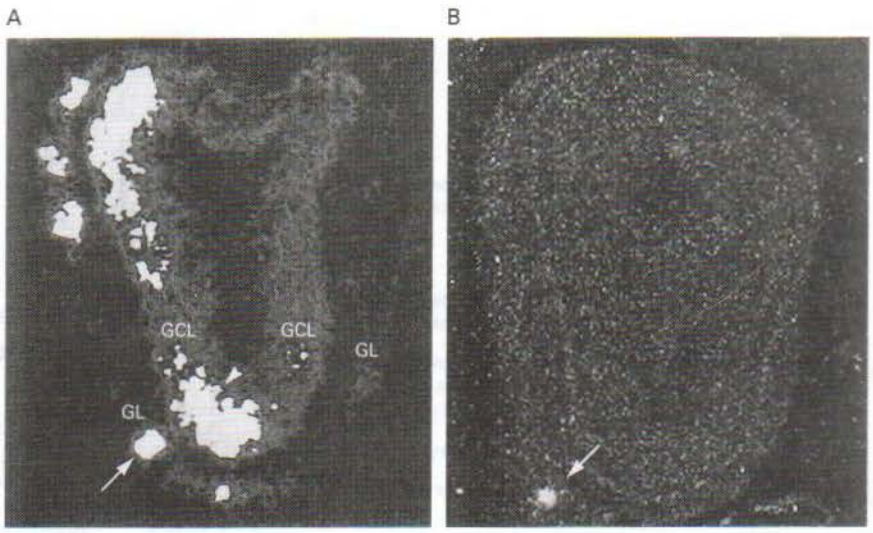


Figura 32-8. Localización espacial de la información sensitiva en el bulbo olfatorio de los roedores.

A. Patrón producido por la sonda *c-fos* marcada con ^{35}S en un corte del bulbo olfatorio de una rata expuesta al olor de menta. En varios focos de la capa glomerular se observa una intensa hibridación a la sonda (**GL; flecha**) y lo mismo sucede en las regiones de la capa de células granulosas (**GCL; punta de flecha**) de la zona profunda con respecto a estos focos. La intensa señal de uno o varios glomérulos de distintas localizaciones de este corte ilustra el hecho típico observado en numerosos estudios de que una sola sustancia olorosa estimula múltiples glomérulos. La gran actividad nerviosa se refleja aquí por el aumento del ARN de *c-fos*. (Tomado de Guthrie y cols., 1993.)

B. Corte a través del bulbo olfatorio de un ratón que muestra una intensa hibridación de la sonda de un gen receptor de odorantes marcado con ^{35}S (*M50*) a los axones sensitivos de un solo glomérulo (**flecha**). Los axones de las neuronas sensitivas olfatorias que expresan el gen del receptor de odorantes *M50* se concentran tan sólo en unos pocos glomérulos. (Tomado de Ressler y cols., 1994.)

Esta organización indica que muchos receptores distintos son capaces de reconocer a un odorante que estimula muchos glomérulos. También implica que un mismo receptor reconoce a los distintos odorantes que activan el mismo glomérulo. Por tanto, la identidad de cada sustancia olorosa podría ser codificada por combinaciones de receptores capaces de reconocer sus distintas características estructurales. Así pues, cada receptor sería uno de los componentes del código de muchos odorantes, lo que permitiría discriminar un gran número de ellos. En ese modelo, el mapa informativo del bulbo olfatorio podría no depender de los distintos olores, sino más bien de las diferentes características moleculares, cada una de las cuales podría ser compartida por distintos odorantes, algunos de ellos con cualidades percibidas quizá muy distintas.

Es probable que la información sensitiva sea sometida a un amplio procesamiento, e incluso perfeccionada, en el bulbo olfatorio antes de ser remitida a la corteza olfatoria. Parece que las interneuronas periglomerulares que rodean el glomérulo establecen sinapsis dendrodendríticas inhibitorias con las dendritas de las células mitrales del glomérulo correspondiente y, a veces, de glomérulos adyacentes (véase la Fig. 32-7). Además, las interneuronales granulosas que se encuentran en la profundidad del bulbo proporcionan circuitos de retroalimentación negativa. La excitación de estas interneuronas procede de las dendritas basales (dendritas secundarias) de las células mitrales y también inhiben las propias células mitrales y de otros tipos a las que están conectadas (véase la Figura 32-7).

Otra fuente potencial de perfeccionamiento o ajuste de la señal radica en las múltiples aferencias que llegan al bulbo olfatorio procedentes de las áreas olfatorias de la corteza, del encéfalo anterior (rama horizontal de la banda diagonal) y del mesencéfalo (sustancia roja y rafe). Estas conexiones podrían proporcionar una forma regular la función del bulbo olfatorio, de manera que los olores podrían tener distintos significados relacionados con la conducta en función del estado fisiológico del animal. Por ejemplo, algunas proyecciones centrífugas podrían potenciar la percepción del aroma de los alimentos cuando el animal está hambriento.

La información olfativa se trasmite desde el bulbo olfatorio a la recorteza de forma directa y a través del tálamo

Los axones de las neuronas intermedias mitrales y en ovillo del bulbo olfatorio se proyectan por el haz olfato-

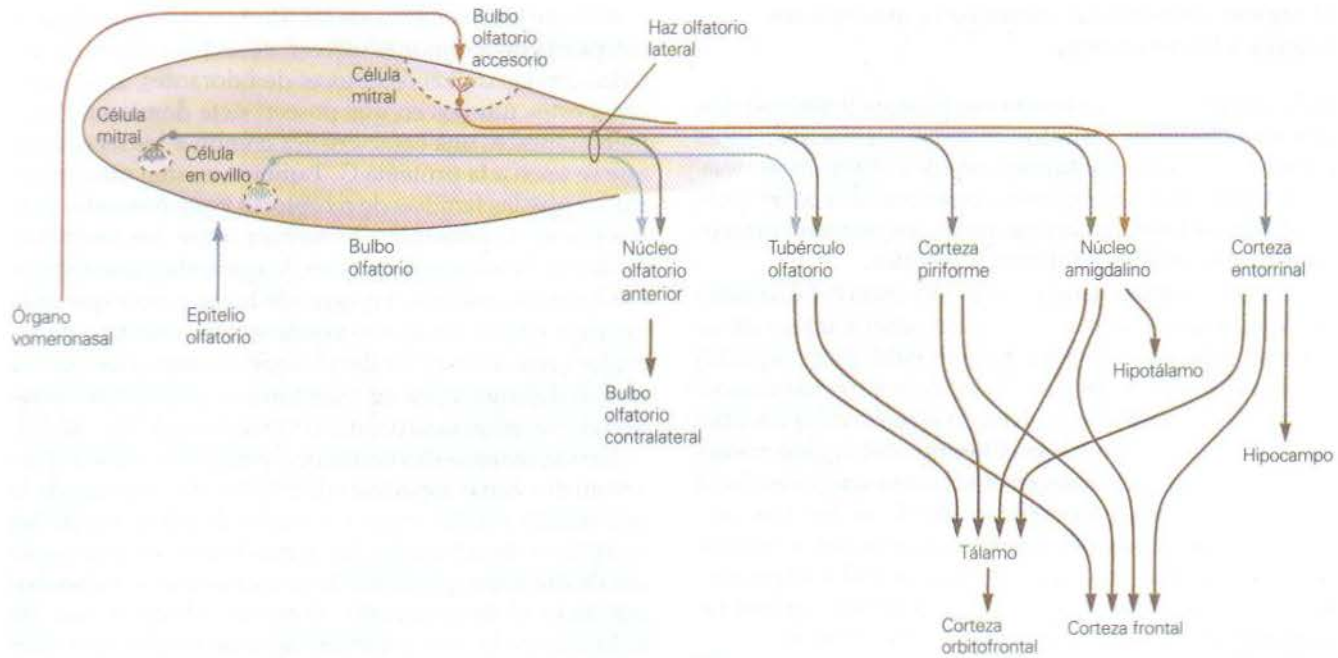


Figura 32-9. La información olfatoria se procesa en varias regiones de la corteza cerebral. La información se transmite desde el bulbo olfatorio a los axones de las neuronas repetidoras mitrales y en ovillo que viajan en el haz olfatorio lateral. Las células mitrales se proyectan sobre cinco regiones distintas de la corteza olfatoria: el núcleo olfatorio anterior, que inerva el bulbo olfatorio contralateral, el tubérculo olfatorio, la corteza piriforme y partes del núcleo amigdalino y la corteza entorrinal. Parece que las células en ovillo se proyectan sobre todo al núcleo olfatorio anterior y el tubérculo olfatorio, mientras que las células mitrales del bulbo olfatorio accesorio sólo se proyectan en el núcleo amigdalino. La discriminación consciente de los olores parece depender de la neocorteza (corteza orbitofrontal y corteza frontal), que podría recibir la información olfatoria por dos vías distintas: una a través del tálamo y otra directa a la neocorteza. Los aspectos emotivos de la sensación olfatoria parecen derivar de las proyecciones límbicas en las que intervienen el núcleo amigdalino y el hipotálamo. También parece que los efectos de las feromonas se producen mediante las señales procedentes de los bulbos olfatorios principales y accesorios que llegan al núcleo amigdalino y al hipotálamo.

rio lateral hasta la corteza olfatoria (Figura 32-9). Esta última, definida aproximadamente como la porción de la corteza que recibe una proyección directa del bulbo olfatorio, se divide en cuatro áreas principales: (1) el núcleo olfatorio anterior, que conecta los dos bulbos olfatorios a través de una porción de la comisura anterior, (2) la corteza piriforme, (3) partes de la amígdala, (4) el tubérculo olfatorio, y (5) parte de la corteza entorrinal. Desde estas cuatro áreas, la información pasa a la corteza orbitofrontal a través del tálamo; sin embargo, la corteza olfatoria también establece contactos directos con la corteza frontal (Fig. 32-9). Además, la información olfatoria se transmite desde el núcleo amigdalino y el área entorrinal al hipocampo.

Parece que las vías aferentes que van desde el tálamo a la corteza orbitofrontal son las responsables de la percepción y de la discriminación de los olores, ya que las personas con lesiones de la corteza orbitofrontal no pueden distinguir los olores. Por el contrario, las vías olfatorias que conducen al núcleo amigdalino y al hipocampo parecen intervenir en los aspectos emocionales y de motivación relacionados con el olfato, así como en muchos de los efectos psicológicos y del comportamiento ligados a los olores.

Las feromonas son mensajeros químicos específicos de especie

Algunas especies liberan sustancias químicas al medio que las rodea a fin de influir en el comportamiento y la psicología de los demás miembros de su especie. Las feromonas desempeñan un papel importante en las conductas sexuales y sociales y en la fisiología de la reproducción de muchos animales. Pueden influir en los ciclos del estro, regular la edad de comienzo de la pubertad, evitar la implantación de embriones fecundados y señalar la receptividad de las hembras para el apareamiento en muchas especies, entre las que se encuentran los ratones, las ratas, los gatos y los cerdos. Las fuentes más típicas de feromonas son la orina y las secreciones glandulares. Sin embargo, se conoce la estructura química de muy pocas feromonas.

El órgano vomeronasal transmite la información relativa a las feromonas

En la percepción de las feromonas parecen intervenir dos sistemas olfatorios distintos: el sistema principal, antes expuesto, y el *sistema olfatorio accesorio* o *sistema vomeronasal*, formado por dos órganos vomeronasales pares localizados en la base del tabique nasal, los nervios vomeronasales y los bulbos olfatorios accesorios.

El órgano vomeronasal es una estructura tubular llena de líquido que se abre a la cavidad nasal a través de su extremo anterior. Está revestido en parte de un epitelio sensitivo similar al epitelio olfatorio de la cavidad nasal. Las moléculas que se disuelven en el moco de la cavidad nasal son bombeadas hacia el interior del órgano vomeronasal mediante cambios en el volumen sanguíneo local que inducen variaciones del tamaño de su luz. Los axones de las neuronas del órgano vomeronasal se reúnen formando un haz en el nervio vomeronasal y se proyectan a un bulbo olfatorio accesorio localizado en una región anatómica distinta de la del bulbo olfatorio.

El bulbo olfatorio accesorio difiere del bulbo principal en su patrón de proyecciones (Fig. 32-9). Las células mitrales del bulbo accesorio se dirigen de forma casi exclusiva a la región del núcleo amigdalino, desde donde se proyectan al hipotálamo. La distribución anatómica de esta vía indica que las moléculas captadas por el sistema olfatorio accesorio estimulan las regiones del hipotálamo que intervienen en la fisiología y en el comportamiento reproductor pero que su percepción no es consciente. De acuerdo con esta idea, cuando se secciona el nervio vomeromasal del hámster macho, la función de acoplamiento sexual del animal se altera. Estudios similares demuestran que el sistema vomeronasal interviene en varias respuestas fisiológicas y de comportamiento a las feromonas.

Se ha especulado mucho sobre si el ser humano se comunica a través de los olores corporales. También se ha discutido si dispone de un sistema olfatorio accesorio, aunque cada vez existen más pruebas de que no es así.

La transformación sensitiva en el órgano vomeronasal es distinta a la de la nariz

Aunque las neuronas sensitivas del órgano vomeronasal son parecidas a las del epitelio olfatorio nasal, utilizan otras moléculas para transformar los estímulos sensitivos. Estas neuronas carecen de varios de los componentes principales de la cascada de la transformación sensitiva olfatoria (G_{olf}, adenilil ciclasa de tipo III y una subunidad del canal de cationes regulado por nucleótidos cíclicos). Además, sólo algunas raras neuronas vomeronasales expresan receptores de odorantes «clásicos». Parece que estas neuronas utilizan dos familias totalmente distintas de receptores, cada una de ellas con 100 receptores distintos, para detectar los ligandos sensitivos.

Aunque los miembros de las dos familias candidatas a receptores de feromonas carecen de secuencias emparentadas con las de los receptores de odorantes, sí se parecen a estos últimos en que poseen siete dominios transmembranosos, una característica común a los receptores que se unen a la proteína G. También existen otros parecidos entre las familias de receptores vomeronasales y de receptores de odorantes. En primer lugar, los miembros de ambas familias son diversos, lo que indica que reconocen ligandos distintos. En segundo lugar, parece que cada neurona vomeronasal sólo puede expresar un tipo de receptor vomeronasal. En tercer lugar, las neuronas que expresan distintos tipos de receptores se encuentran entremezcladas en el neuroepitelio vomeronasal (Fig. 32-10).

Ambas familias de receptores vomeronasales se expresan en dos zonas espaciales diferentes. Al contrario de lo que sucede con las zonas espaciales de expresión de los receptores de odorantes, las zonas vomeronasales constan de dos capas paralelas de neuronas que se extienden por todo el neuroepitelio. Conviene observar que las neuronas de la capa superior expresan niveles más altos de $G_{\alpha i2}$ de la proteína G, mientras que las de la capa inferior expresan niveles más altos de $G_{\alpha o}$, lo que indica que las dos familias de receptores podrían unirse a proteínas G diferentes. Un aspecto importante aún sin resolver se refiere al tipo de ligandos que pueden ser reconocidos por los receptores vomeronasales. Otro es si la información que proporcionan las dos familias de receptores se transmite a las distintas áreas del núcleo amigdalino o del hipotálamo que intervienen en los distintos efectos psicológicos o conductuales provocados por las feromonas.

La agudeza olfativa humana es variable

La agudeza olfativa humana muestra considerables diferencias de unas personas a otras. La sensibilidad puede variar miles de veces, incluso en personas que no tienen anomalías evidentes. La aberración olfatoria más frecuente es la *anosmia específica*, consistente en una menor sensibilidad a una sustancia olorosa específica mientras que la sensibilidad a las demás sustancias parece normal. Son frecuentes las anosmias específicas frente a algunas sustancias olfativas y algunas afectan incluso al 1-20 % de la población. Por ejemplo, en un estudio se observó que el 12 % de las personas que participaron tenía anosmia específica para el almizcle. Las anosmias específicas pueden explicarse por la ausencia del receptor de la sustancia olorosa específica.

Otras anomalías mucho más raras del sentido del olfato, como la *anosmia general* (falta completa de sensación olfativa) o la *hiposmia* (disminución del sentido del olfato), pueden deberse a infecciones respiratorias y, a menudo, son transitorias. La anosmia o la hiposmia crónicas pueden ser consecuencia de lesiones del epitelio olfatorio causadas por infecciones y lesiones craneales que

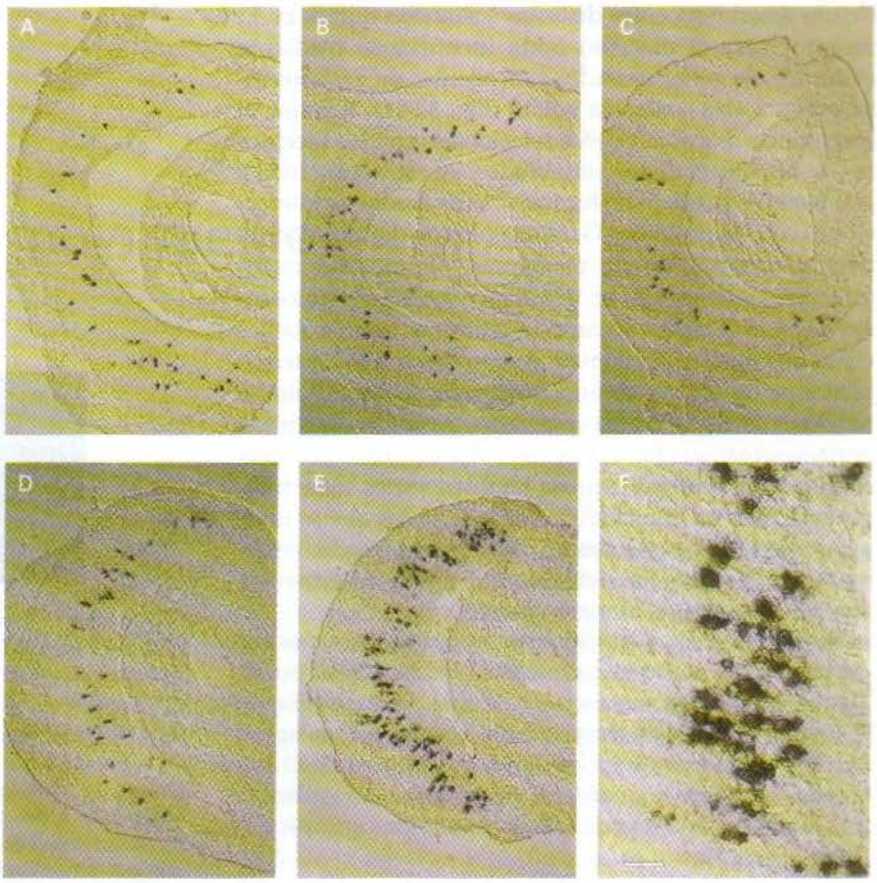


Figura 32-10. Patrón de expresión de posibles receptores de feromonas en el órgano vomeronasal. Estudio de la expresión de una familia de genes de receptores vomeronasales en la rata mediante hibridación de sondas marcadas con digoxigenina en cortes efectuados a través del órgano vomeronasal. Se prepararon sondas a partir de distintos genes de receptores (**A-D**), así como una mezcla de seis de estas sondas (**E** y **F**). Cada sonda de receptor se hibridó con un pequeño porcentaje de neuronas vomeronasales dispersas por la región más alta del neuroepitelio del órgano. Con la mezcla de sondas, el porcentaje de neuronas hibridadas fue mucho mayor, lo que indica que células diferentes expresan varios genes de receptores. Aunque es probable que los receptores vomeronasales reconozcan feromonas, no se observaron diferencias de hibridación entre las ratas macho y hembra (**A** frente a **B**). Escala de la barra = 120 μm. (Tomado de Dulac y Axel, 1995.)

afectan a los lugares por donde pasan los nervios olfatorios en la lámina cribosa, que pueden quedar bloqueados por el tejido cicatricial, o a enfermedades concretas como la de Parkinson. Las convulsiones epilépticas pueden provocar alucinaciones olfativas de hedores repugnantes (*cacosmia*).

Los invertebrados y los vertebrados utilizan estrategias distintas para procesar la información de los quimiorreceptores

Se han estudiado los mecanismos quimiorreceptores tanto en los vertebrados como en los invertebrados. Algunas características han permanecido muy conservadas durante la evolución, como el uso de células quimiosensibles con cilios o microvellosidades especializados que permanecen expuestos al medio ambiente. Las investigaciones de los mecanismos moleculares subyacentes a la quimiorrecepción en diversas especies de invertebrados revelan que, al igual que los vertebrados, la detección de los estímulos quimiosensitivos se hace mediante receptores que se unen a la proteína G. Sin embargo, estudios recientes indican que las estrategias utilizadas por el nematodo *Caenorhabditis elegans* para ordenar la complejidad de la información química que lo rodea difieren de las de los vertebrados.

El sistema nervioso de *C. elegans* sólo tiene 302 neuronas, cada una de las cuales se encuentra en una localización característica dentro del animal. Treinta y dos de estas células son neuronas quimiosensibles y poseen cilios en contacto con el medio externo. *C. elegans* puede discriminar entre diversas sustancias químicas volátiles y no volátiles. Eliminando cada una de las células individuales con un rayo láser, los investigadores pudieron determinar cuáles de ellas respondían a un producto químico concreto. Estos estudios indican que en las respuestas a los productos químicos volátiles y no volátiles suelen intervenir neuronas quimiosensitivas distintas. Neuronas diferentes responden a sustancias químicas diferentes, pero cada neurona puede reconocer varias sustancias químicas. El gusano se mueve hacia algunas sustancias químicas y se aleja de otras, y las neuronas quimiosensitivas que intervienen en estas respuestas de atracción o repulsión son diferentes.

Los estudios de genética molecular comienzan a proporcionar información sobre el mecanismo por el que *C.*

elegans discrimina entre distintas sustancias químicas. El receptor para el diacetilo pudo identificarse mediante clonación de genes mutados procedentes de gusanos insensibles a esta sustancia volátil (Fig. 32-11). Aunque el receptor de diacetilo no está relacionado con los receptores de odorantes de los vertebrados, su estructura indica que también puede transformar señales mediante interacciones con las proteínas G. El receptor de diacetilo pertenece a una familia de receptores, algunos de cuyos miembros se expresan en distintas neuronas quimiosensitivas que detectan sustancias químicas tanto volátiles como no volátiles. En llamativo contraste con los sistemas olfatorios de los vertebrados, una sola neurona quimiosensitiva de *C. elegans* expresa varios receptores distintos, pertenecientes a la familia del receptor del diacetilo. Parece que cada neurona expresa también varios receptores pertenecientes a otras familias de receptores que se unen a la proteína G, lo que parece confirmar que cada neurona utiliza diversos tipos de receptores para detectar sustancias químicas en el medio externo.

Diversos estudios funcionales indican que un gusano con una única neurona quimiosensitiva funcional puede distinguir algunas sustancias químicas. La expresión de las distintas clases de receptores en una sola célula apunta hacia la interesante posibilidad de que esta discriminación derive de la existencia de múltiples cascadas de señalización, cada una de ellas activada por un tipo distinto de receptor.

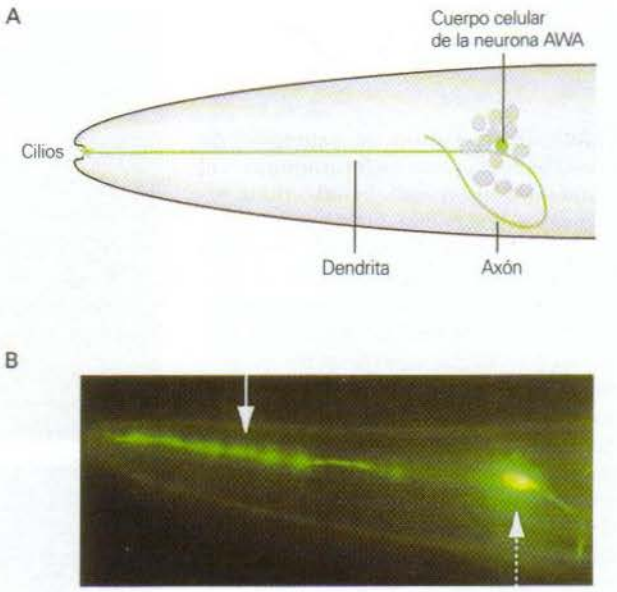


Figura 32-11. El receptor para el diacetilo se expresa en una neurona quimiosensitiva específica del nematodo *Caenorhabditis elegans*.

A. Diagrama de la visión lateral del extremo anterior del nematodo *C. elegans* mostrando el cuerpo celular y las prolongaciones de la neurona quimiorreceptora AWA. Las prolongaciones dendríticas de la neurona AWA terminan en cilios que se encuentran expuestos a las sustancia químicas ambientales. La neurona AWA detecta el diacetilo volátil; los animales con mutaciones del gen *odr-10* son incapaces de detectar el diacetilo.

B. Se estudió el patrón de expresión del gen *odr-10* preparando animales transgénicos con una fusión de genes consistente en parte del gen *odr-10* unido a un gen codifica una proteína fluorescente (proteína fluorescente verde). En esta visión lateral del animal transgénico, la fluorescencia sólo aparece en la neurona AWA, lo que concuerda con la conclusión de que el gen *odr-10* codifica el receptor de diacetilo. Las **flechas** indican la dendrita y el cuerpo celular de la neurona AWA. (Tomado de Sengupta y cols., 1996.)

Las células gustativas de la boca detectan los estímulos gustativos

Las células gustativas se agrupan en las yemas gustativas

Las moléculas que pueden degustarse son detectadas por las células gustativas que se agrupan en las yemas gustativas de la lengua, el paladar, la faringe, la epiglotis y el tercio superior del esófago. En la lengua, las yemas se encuentran sobre todo en las papilas, que son estructuras rodeadas de epitelio.

En el hombre, las distintas regiones de la lengua poseen tres tipos morfológicos distintos de papilas (Figura 32-12). Varios cientos de papilas fungiformes, con forma de tachuela, se distribuyen por los dos tercios anteriores del órgano. En el tercio posterior se encuentran las grandes papilas caliciformes, cada una de ellas rodeada de un surco. Las papilas foliáceas, situadas en el borde posterior de la lengua, son estructuras con forma de hoja, que también están rodeadas por un surco. Cada papila fungiforme contiene de 1 a 5 yemas gustativas, mientras que las caliciformes y las foliáceas contienen cientos de yemas.

Cada yema gustativa está formada por cuatro tipos de células morfológicamente distintas: células basales, células oscuras, células claras y células intermedias (Figura 32-13). Las células basales son pequeñas y redondeadas y se encuentran en la base de las yemas; parecen ser las células precursoras de las que derivan los demás tipos. La vida de las células gustativas es muy breve y su regeneración es continua. Los tres tipos celulares no basales podrían corresponder a diversos estadios de diferenciación de la célula gustativa en desarrollo, en cuyo caso las más maduras serían las células claras. Otra posibilidad es que las células claras, intermedias y oscuras pertenezcan a estirpes celulares distintas. A las tres se les denomina células gustativas y todas tienen una forma alargada bipolar, extendiéndose desde la apertura epitelial de la yema gustativa hasta su base.

Cada yema gustativa tiene una pequeña apertura en la superficie del epitelio llamada poro gustativo. Las cien

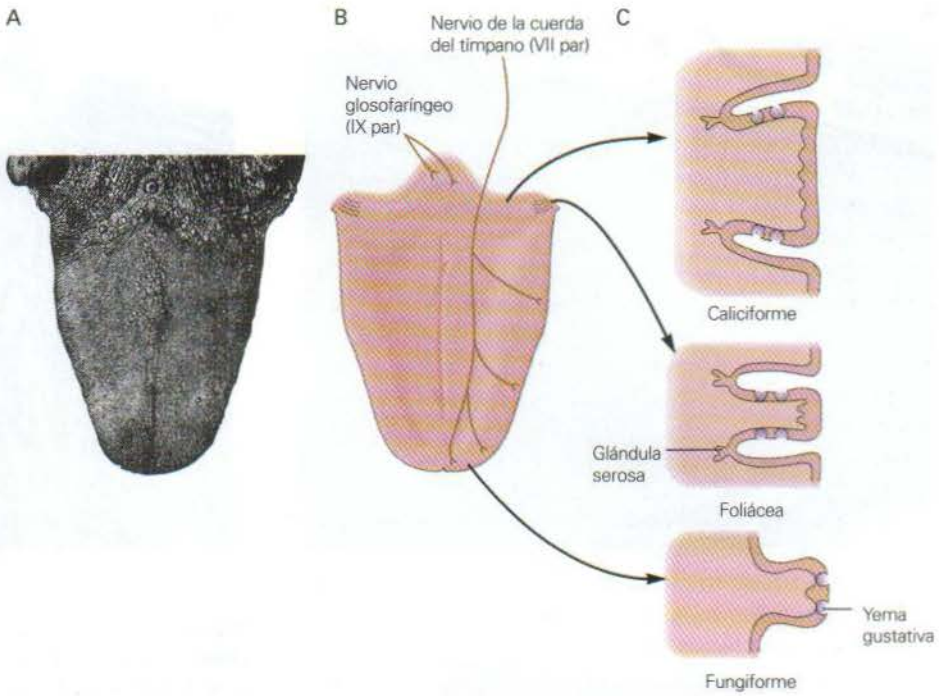


Figura 32-12. Las yemas gustativas se localizan en tres tipos de papilas, situadas en regiones distintas de la lengua humana.

A. Superficie del dorso y la raíz de la lengua humana. (Tomado de Bloom y Fawcett, 1975.)

B. Las yemas gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua están inervadas por fibras gustativas que viajan con una rama del nervio facial (VII par) llamada cuerda del tímpano. Las del tercio posterior están inervadas por fibras que viajan con la rama lingual del nervio glosofaríngeo (IX par). (Adaptado de Shepherd, 1983.)

C. Representación esquemática en corte transversal de los principales tipos de papilas gustativas. Cada tipo predomina en unas zonas específicas de la lengua indicadas por las flechas de B.

células, aproximadamente, contenidas en cada yema gustativa extienden sus microvellosidades hacia este poro (Fig. 32-13). Las microvellosidades, donde se produce la transformación sensitiva, son las únicas partes de la célula gustativa expuestas a la cavidad bucal. Las células gustativas están inervadas en su polo basal por neuronas sensitivas (fundamentalmente por fibras aferentes gustativas). Aunque las células gustativas son células epiteliales no neuronales, sus contactos con las fibras sensitivas tienen las características morfológicas de sinapsis químicas. Además, las células gustativas se excitan con corrientes eléctricas y poseen canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje capaces de generar potenciales de acción.

Las cuatro calidades diferentes de sabores dependen de diversos mecanismos

El sistema gustativo distingue cuatro estímulos básicos: amargo, salado, ácido y dulce. El monoglutamato sódico representa una quinta categoría de estímulo denominado *umami*. Los mecanismos moleculares de transformación de los estímulos gustativos se han estudiado con ayuda de diversas técnicas experimentales de tipo electrofisiológico, bioquímico y de biología molecular y se ha podido comprobar que cada tipo de estímulo gustativo se transforma mediante un mecanismo distinto (Figura 32-14). Además, dos estímulos pueden provocar la misma sensación gustativa por medio de mecanismos diferentes. Los mecanismos moleculares utilizados por las distintas especies de vertebrados para percibir el mismo sabor podrían ser distintos.

En general, las sustancias gustativas actúan sobre los canales iónicos o sobre receptores específicos situados en la membrana apical de la célula gustativa. La consecuencia típica de esta acción es la despolarización de la célula, bien de forma directa o bien a través de un segundo mensajero. El potencial receptor resultante genera potenciales de acción en la célula gustativa que, a su vez, provocan la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje y la liberación de neurotransmisores en las sinapsis con las fibras sensitivas. La liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares puede hacerse por otro mecanismo alternativo. Como ya se señaló, los sabores salado y ácido implican la penetración o el bloqueo de los canales iónicos por los iones de Na^+ (sabor salado) o de H^+ (sabor ácido), mientras que, al parecer, en la percepción de los sabores dulce y amargo pueden intervenir, en algunos casos, receptores acoplados a la proteína G, en tanto que en otros se debe a efectos directos sobre los canales iónicos.

Dulce

El sabor dulce parece depender de la captación de las sustancias dulces por receptores específicos existentes en la membrana apical de las células gustativas (Fig. 32-14). La transformación de los estímulos ejercidos por las sustancias dulces podría hacerse por mecanismos distintos. En los roedores, uno de ellos parece consistir en el cierre

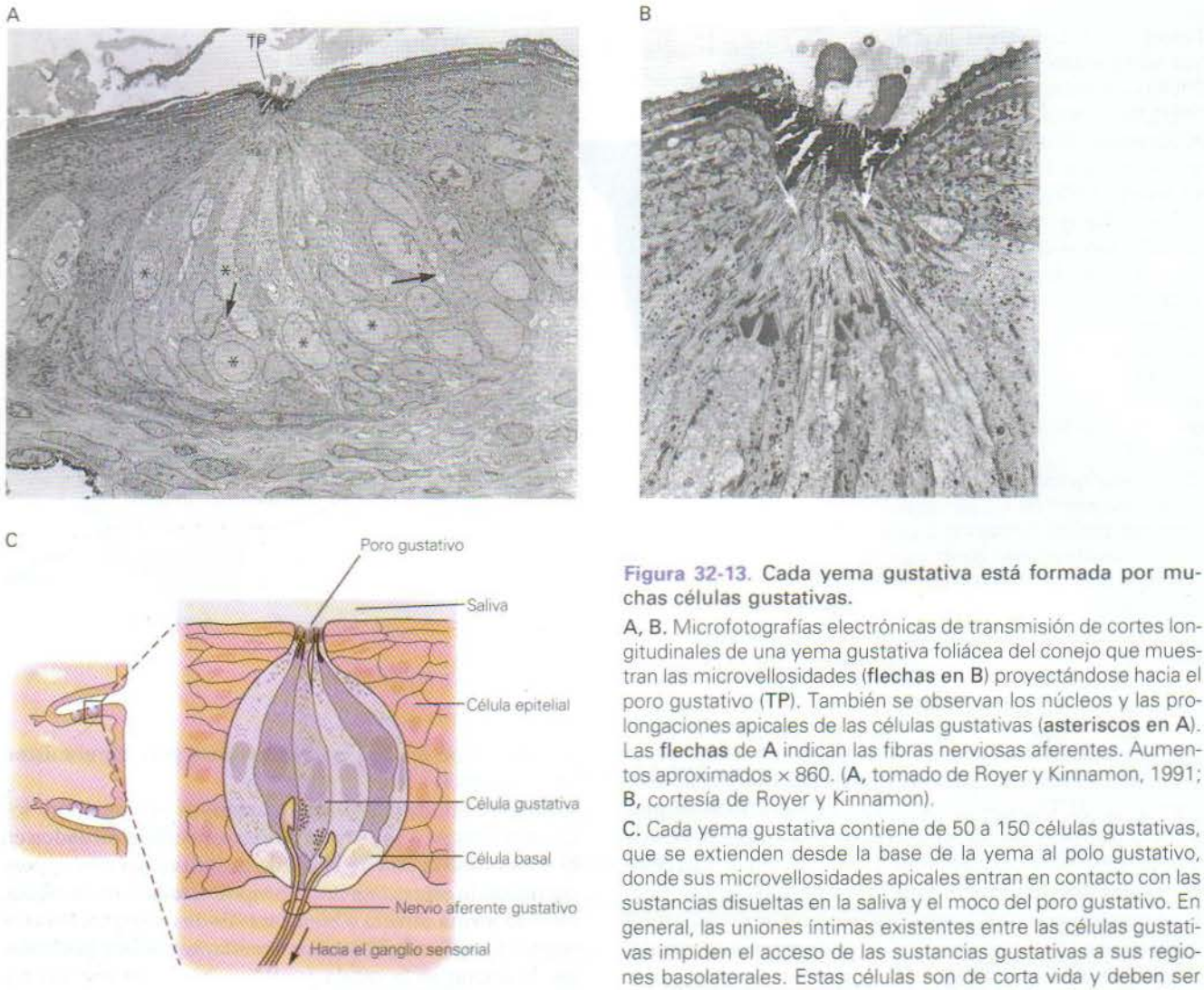


Figura 32-13. Cada yema gustativa está formada por muchas células gustativas.

A, B. Microfotografías electrónicas de transmisión de cortes longitudinales de una yema gustativa foliácea del conejo que muestran las microvellosidades (**flechas en B**) proyectándose hacia el poro gustativo (**TP**). También se observan los núcleos y las prolongaciones apicales de las células gustativas (**asteriscos en A**). Las **flechas** de **A** indican las fibras nerviosas aferentes. Aumentos aproximados × 860. (**A,** tomado de Royer y Kinnamon, 1991; **B,** cortesía de Royer y Kinnamon).

C. Cada yema gustativa contiene de 50 a 150 células gustativas, que se extienden desde la base de la yema al polo gustativo, donde sus microvellosidades apicales entran en contacto con las sustancias disueltas en la saliva y el moco del poro gustativo. En general, las uniones íntimas existentes entre las células gustativas impiden el acceso de las sustancias gustativas a sus regiones basolaterales. Estas células son de corta vida y deben ser sustituidas por otras procedentes de las células pluripotenciales basales situadas en la base de las yemas. En cada yema existen tres tipos de células gustativas (claras, intermedias y oscuras), que pueden corresponder a distintos estadios de diferenciación o a linajes distintos. Los estímulos gustativos detectados en el extremo apical de la célula inducen potenciales de acción que causan la liberación de neurotransmisores en las sinapsis formadas en la base de la célula con las fibras gustativas encargadas de trasmitir las señales al encéfalo.

de los canales basolaterales de K^+ dependientes del AMPc. Como estos canales se encuentran normalmente abiertos cuando el potencial de membrana es de reposo, su cierre induce la despolarización de la célula. La unión de las sustancias dulces con receptores dulces que captan proteína G provoca un aumento del AMPc intracelular que activa la cinasa dependiente del AMPc y fosforiliza los canales de K^+, inactivándolos. Las pruebas sobre la existencia de esta vía proceden de estudios según los cuales las células gustativas del ratón se despolarizan en respuesta a la sacarosa y esta respuesta puede simularse inyectando en la célula nucleótidos cíclicos o una sustancia química que bloquee específicamente los canales de K^+. Además, la sacarosa produce una elevación proporcional a la dosis del AMPc en las yemas gustativas caliciformes intactas. La observación de que el incremento de la concentración de AMPc inducido por las sustancias dulces requiere la presencia de GTP apoya la existencia de receptores que se unen a la proteína G específicos para las moléculas dulces.

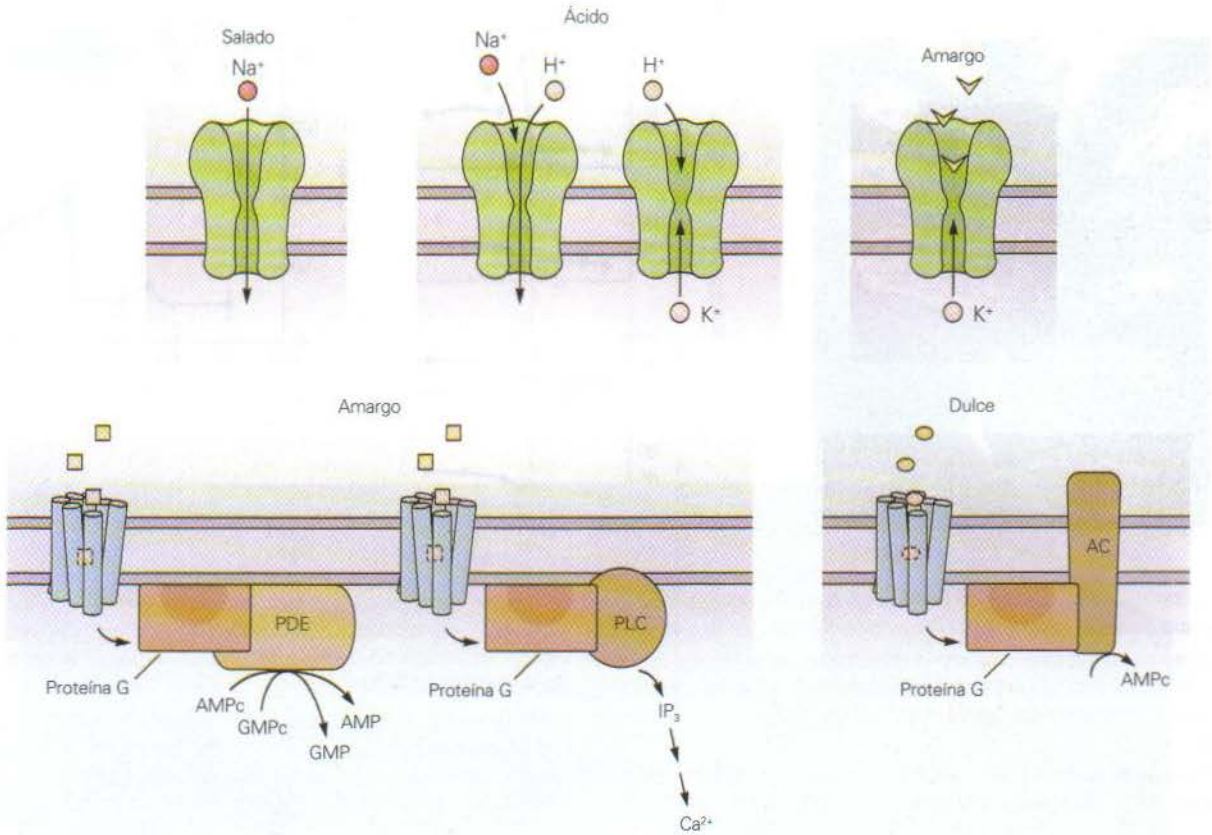


Figura 32-14. Los cuatro estímulos gustativos básicos se transforman en señales eléctricas mediante mecanismos diferentes.

Salado. El sabor salado depende de la entrada de Na^+ en los canales de Na^+ sensibles a la amilorida. **Ácido.** El sabor amargo puede deberse tanto al paso de iones H^+ a través de los canales de Na^+ sensibles a la amilorida como al bloqueo de los canales de K^+, normalmente abiertos durante el potencial de reposo. **Amargo.** Aunque al menos un estímulo amargo, la quinina, puede despolarizar las células gustativas bloqueando los canales apicales de K^+, casi todos los estímulos de esta categoría parecen depender de la unión a los receptores captadores de proteína G. Existen pruebas de que la transformación del sabor amargo se efectúa por dos vías en las que intervienen las proteínas G. En una de ellas, la proteína G estimula a la fosfolipasa C (**PLC**) para que aumente la producción de inositol 1,4,5-trifosfato (**IP_3**) que, a su vez, induce la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares. En la otra vía, la proteína G gustducina activa la fosfodiesterasa (**PDE**), que puede reducir los niveles intracelulares tanto de AMPc como de GMPc. **Dulce.** Alguna sustancias de sabor dulce parecen unirse también a receptores que se acoplan a la gustducina o a una proteína G para estimular la producción de IP_3. Sin embargo, otros receptores de sabores dulces podrían unirse a una proteína G que interactúa con la adenilil ciclasa, provocando un aumento del AMPc que induce a la fosforilación de los canales de K^+ por la proteína cinasa A.

El hallazgo de que algunos edulcorantes artificiales favorecen el aumento de IP_3 indica la existencia de un segundo mecanismo de transformación del sabor dulce en los roedores. Por analogía con las cascadas de transformación de la señal en las que interviene la inducción de IP_3 en algunos otros tipos celulares, puede pensarse que algunos receptores del sabor dulce transforman las señales mediante interacciones con una o varias proteínas G que modifican las concentraciones intracelulares de IP_3, en lugar de actuar sobre el AMPc. Es probable que estos incrementos de IP_3 induzcan la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares.

Existe aún otra posibilidad, descubierta cuando se observó que los ratones mutantes para la proteína G gustducina no responden a algunas sustancias dulces. La gustducina es similar a la transducina, que produce la degradación de nucleótidos cíclicos en el sistema visual. Las contribuciones relativas de la producción y la degradación del AMPc y del recambio de IP_3 en la transformación del estímulo del sabor dulce están aún poco claras.

Amargo

El sabor amargo suele asociarse con productos tóxicos y parece haber evolucionado como medio para prevenir la ingestión de estas moléculas. Varias sustancias, entre ellas los cationes divalentes, algunos aminoácidos, los alcaloides y el denatonio, el compuesto de sabor más

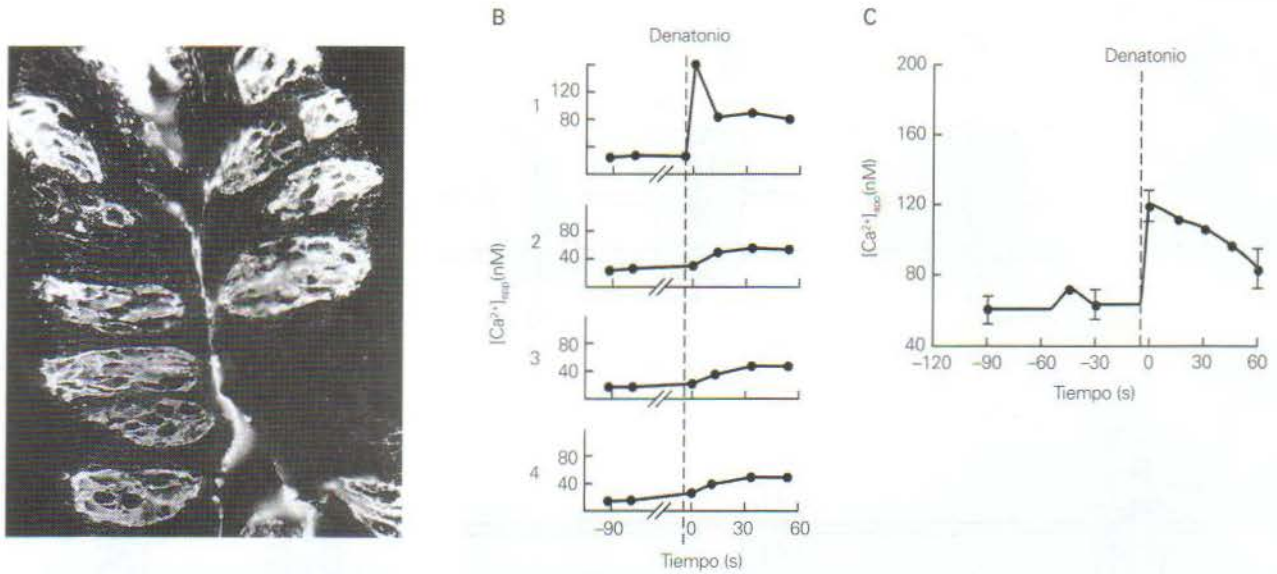


Figura 32-15. Respuestas de células gustativas únicas a una sustancia con sabor amargo. (Tomado de Akabas y cols., 1988.)

A. Yemas gustativas de una papila caliciforme de la lengua de la rata marcadas con un anticuerpo monoclonal. Muchas células gustativas se reúnen en las yemas que revisten la pared de la papila.

B. La concentración intracelular de Ca^{2+} aumenta en la célula gustativa sensible al estímulo amargo, el cloruro de denatonio (**1**). En tres células adyacentes no receptivas (**2, 3, 4**) no se detectaron cambios de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+}. La concentración de Ca^{2+} se calculó usando un colorante sensible al mismo, el Fura-2.

C. El aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} en la célula gustativa se debe a la liberación del ion a partir de los depósitos intracelulares. Al bañar células gustativas aisladas en un medio sin Ca^{2+}, el denatonio siguió siendo un estímulo efectivo.

amargo que se conoce, despiertan sensaciones de amargor. La heterogeneidad molecular de estas sustancias de sabor amargo y el hecho de que algunas puedan penetrar la membrana (p. ej., la quinina) y otras no (p. ej., el denatonio) indica que la transformación de este sabor podría hacerse a través de más de un mecanismo. Las investigaciones actuales respaldan esta hipótesis.

En la transformación de muchos sabores amargos podrían intervenir receptores de membrana captadores de proteína G específicos que se unirían a los productos de sabor amargo (Fig. 32-14). Respalda este mecanismo la observación, en células gustativas impregnadas con un colorante sensible al calcio que proporciona una imagen óptica, de que el Ca^{2+} intracelular cambia tras la exposición al denatonio. Esta sustancia, al igual que otros estímulos amargos, produce un aumento del IP_3 intracelular y de la liberación de Ca^{2+} a partir de los depósitos intracelulares (Fig. 32-15), los cambios característicamente asociados a los receptores que captan proteína G en otros muchos tipos de células.

Los receptores para algunas sustancias amargas, igual que los de algunas sustancias de sabor dulce, podrían unirse a la proteína G específica de las células gustativas, la gustducina. Como ya señaló, ésta es una proteína relacionada con la transducina, la subunidad α de la proteína G que estimula la GMPc fosfodiesterasa en la respuesta de las células fotorreceptoras a los estímulos visuales. Estudios recientes sugieren que la gustducina estimula también una fosfodiesterasa de las células gustativas que, a su vez, determina una reducción de los niveles intracelulares tanto de AMPc como de GMPc. El ratón con deleción del gen de la gustducina es incapaz de percibir algunas sustancias de sabor amargo, así como algunas de sabor dulce.

Algunos productos amargos que pueden penetrar la membrana podrían percibirse por mecanismos en los que no intervienen las proteínas G (véase la Fig. 32-14). Por ejemplo, la quinina puede bloquear los canales de K^+ localizados en la zona apical de la célula. Este mecanismo de transformación del sabor amargo explica por qué diversas sustancias químicas que bloquean los canales de K^+ tienen un sabor amargo.

Salado

La transformación de los estímulos salados, como el NaCl, se hace, al menos en parte, por difusión de los iones de Na^+ según un gradiente electroquímico hacia los canales de Na^+ apicales sensibles a la amilorida. Esta entrada de Na^+ altera directamente el potencial de membrana de la célula gustativa (véase la Fig. 32-14). Los estudios demuestran que la amilorida interfiere la capacidad del ser humano para detectar el sabor de las sales de Na^+ y que bloquea la respuesta del nervio de la cuerda

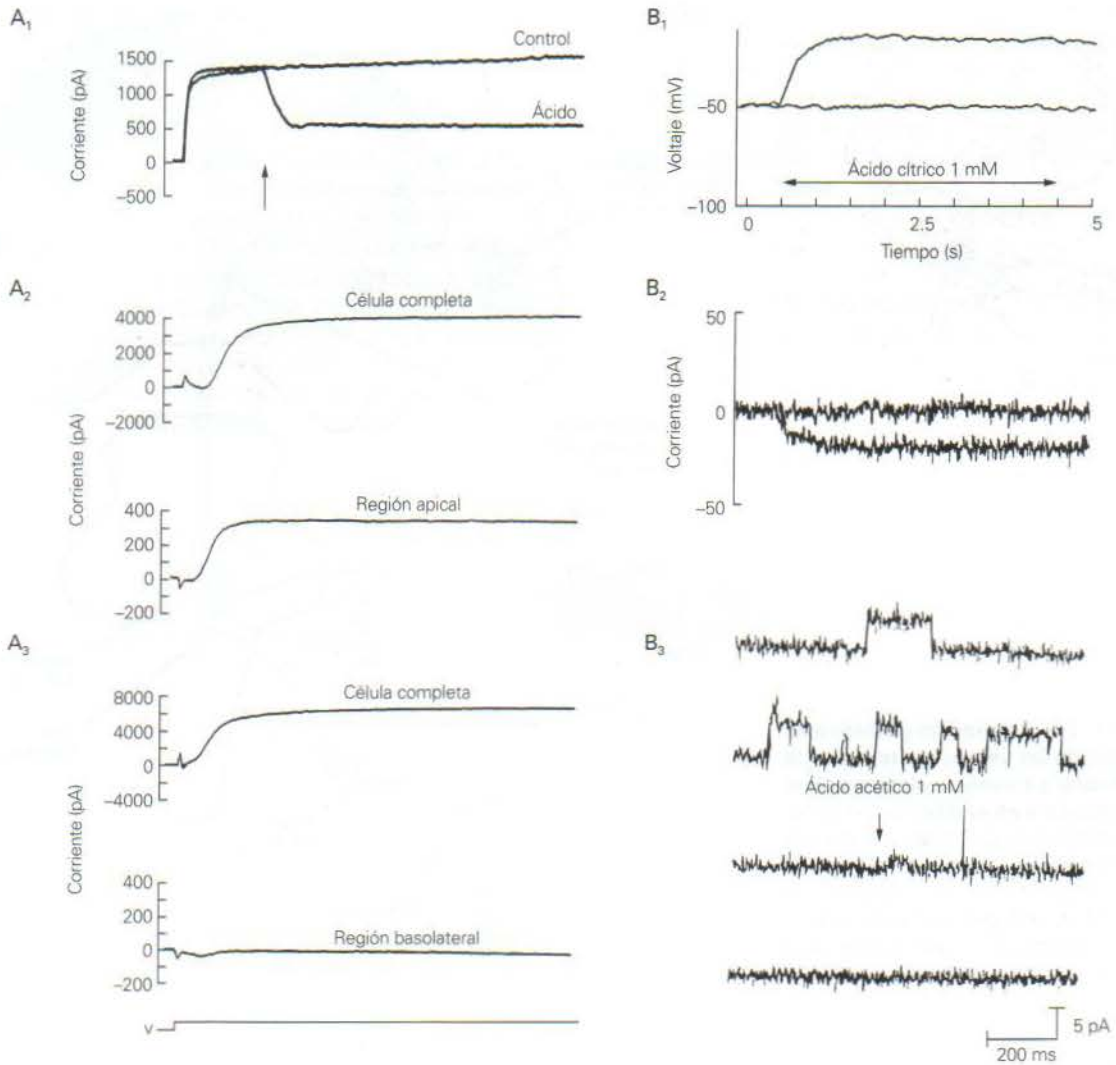


Figura 32-16. La transformación de la señal de las sustancias amargas puede deberse al bloqueo de los canales apicales del K^+.

A. Registros de células gustativas aisladas de salamandra. **1.** La aplicación focal de ácido cítrico a la célula gustativa reduce la corriente de K^+ en la totalidad de la célula. **2-3.** Alrededor del 10 % de la corriente de K^+ de la totalidad de la célula se registró cerca de la región apical (**2**), y menos del 0.5 % correspondió a la región basolateral (**3**). La corriente de potasio se registró en respuesta a una despolarización a 20 mV desde −100 mV. (Tomado de Kinnamon y cols,. 1988.)

B. Respuestas al ácido de las células gustativas de salamandra aisladas y de parches acelulares. **1.** El ácido cítrico provocó una despolarización lenta de la célula gustativa, con un aumento asociado de la resistencia de la membrana (no mostrado). **2.** Bajo la pinza de voltaje, la respuesta inducida por el ácido apareció como una corriente mantenida hacia dentro. **3.** El registro continuo de los canales de K^+ en parches de membrana de célula gustativa invertidos demostró que el ácido acético bloquea rápidamente (pero de forma reversible) los canales. (Tomado de Teeter y cols., 1989.)

del tímpano al NaCl colocado sobre la lengua y, por tanto, confirman este mecanismo. La transformación del estímulo provocado por las sales de K^+ también consiste en la entrada de iones de K^+ a través de los canales apicales para dicho ion. Las diferencias percibidas de la calidad de las distintas sales de Na^+ podría deberse a la distinta capacidad de los aniones de estas sales para penetrar a través de las uniones intercelulares herméticas existentes entre las células gustativas y afectar a los canales iónicos de sus membranas basolaterales.

Ácido

Parece que en la transformación de los estímulos creados por las sustancias ácidas interviene la penetración o el bloqueo de los canales iónicos apicales por los protones.

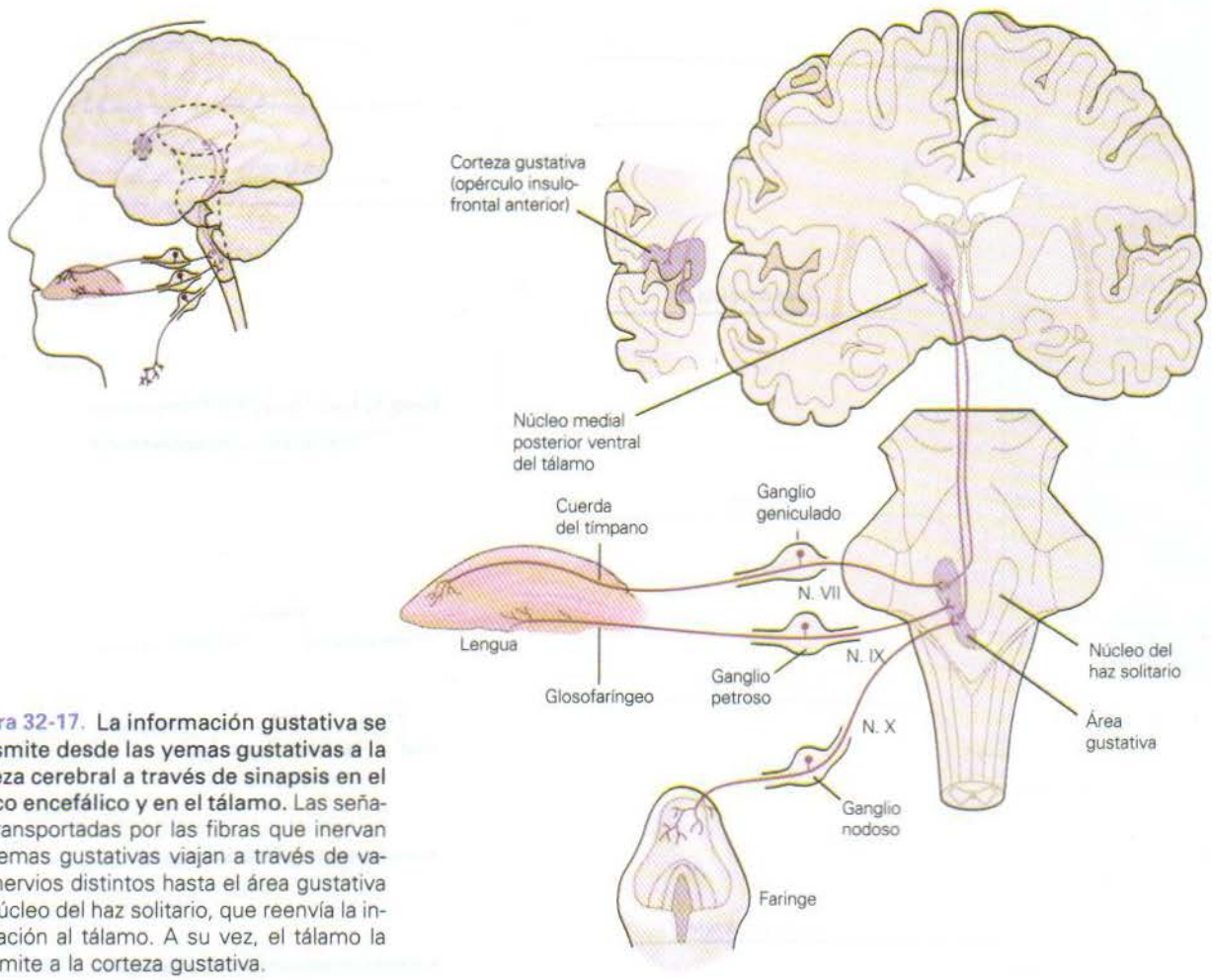


Figura 32-17. La información gustativa se transmite desde las yemas gustativas a la corteza cerebral a través de sinapsis en el tronco encefálico y en el tálamo. Las señales transportadas por las fibras que inervan las yemas gustativas viajan a través de varios nervios distintos hasta el área gustativa del núcleo del haz solitario, que reenvía la información al tálamo. A su vez, el tálamo la transmite a la corteza gustativa.

En la salamandra, el sabor amargo depende del bloqueo de los canales apicales de K^+ por los iones H^+ (Figs. 32-14 y 32-16). Como los canales de K^+ suelen estar abiertos durante el potencial de reposo, su bloqueo produce la despolarización de la membrana. En el hámster parece existir un mecanismo distinto, dependiente de la entrada de iones H^+ a través de los canales de Na^+ sensibles a la amilorida (véase Fig. 32-14). Al parecer, cuando la concentración salival de Na^+ es baja, estos canales son permeables; cuando las concentraciones de Na^+ son altas, los protones bloquean el flujo del ion a través de los canales e inhiben la respuesta al NaCl. De acuerdo con esta idea, en el hombre, los ácidos reducen la intensidad con que se percibe el sabor salado.

Umami

Algunos autores consideran que el sabor del glutamato monosódico representa una quinta categoría de estímulo gustativo, el umami. El sabor umami podría transformarse a través de un tipo específico de receptor metabotrópico del glutamato que también se expresa en determinadas regiones del encéfalo.

Es evidente que son varios los mecanismos de transformación de los estímulos sensitivos en las células gustativas y que dichos mecanismos pertenecen a dos categorías generales: aquellos en los que intervienen receptores de membrana específicos y segundos mensajeros y aquellos que dependen de la penetración directa o del bloqueo de los canales iónicos. Las proteínas de la saliva podrían contribuir también a la sensación gustativa, uniéndose a los estímulos y liberándolos sobre las células gustativas o, alternativamente, eliminando estímulos gustativos.

La información sobre el gusto llega a la corteza a través del tálamo

Existen datos según los cuales las distintas células gustativas responden a estímulos diferentes. Sin embargo, no se sabe si cada célula responde a una sola sustancia gus-

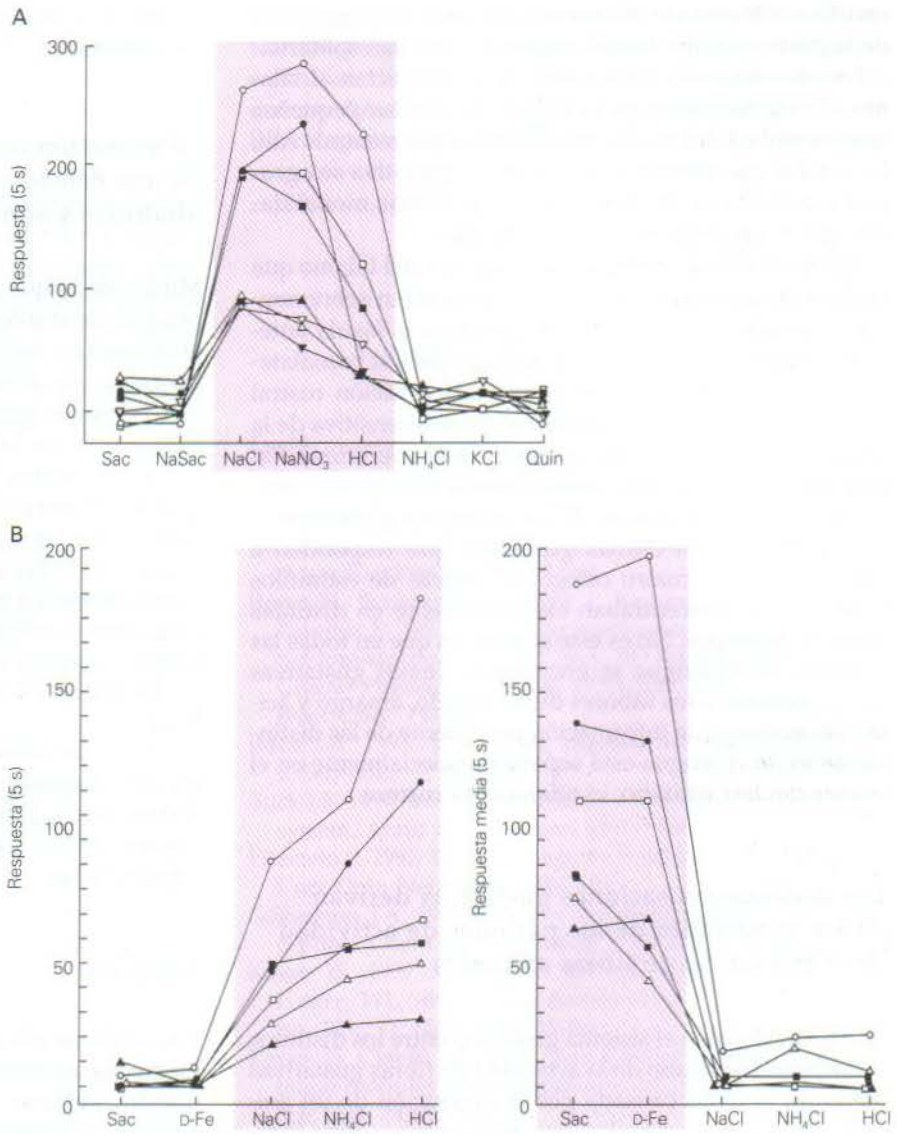


Figura 32-18. Perfiles de respuesta de las fibras de la cuerda del tímpano del hámster. (Tomado de Frank, 1985.)

A. Perfiles de las respuestas de 8 fibras que respondieron más a dos sales de sodio que al HCl. (**Sac** = sacarosa; **NaSac** = sacarato sódico; **NaCl** = cloruro sódico; **$NaNO_3$** = nitrato sódico; **HCl** = ácido clorhídrico; **KCl** = cloruro potásico; **Quin** = quinina).

B. Perfiles de 6 fibras que respondieron a HCl, NaCl y NH_4Cl. (D-**Fe** = D-fenilalanina).

C. Perfiles de 6 fibras que respondieron de forma muy específica a la sacarosa y a la D-fenilalanina, ambas de sabor dulce.

tativa o a una combinación de ellas. Cada célula gustativa está inervada en su base por las ramas periféricas de las fibras gustativas primarias (véase la Fig. 32-13C). Cada fibra sensitiva se ramifica muchas veces e inerva numerosas yemas gustativas y, dentro de cada yema, varias células gustativas. Por tanto, la actividad eléctrica recogida en una sola fibra sensitiva representa aferencias procedentes de muchas células gustativas. Como ya se dijo, la liberación de un neurotransmisor por las células gustativas sobre las fibras sensitivas induce la aparición de potenciales de acción en esas fibras y la transmisión de señales hacia el encéfalo.

Las yemas gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua (las de las papilas fungiformes) están inervadas por neuronas sensitivas del ganglio geniculado, cuyas ramas periféricas viajan con la cuerda del tímpano, una rama del nervio facial (VII par craneal) (Figs. 32-12 y 32-17). Las yemas del gusto del tercio posterior de la lengua están inervadas por neuronas sensitivas del ganglio petroso, cuyas ramas periféricas viajan con la rama lingual del nervio glosofaríngeo (IX par craneal). Las yemas gustativas del paladar están inervadas por la rama petrosa superficial mayor del VII par craneal y las yemas de la epiglotis y el esófago lo están por la rama laríngea superior del X par craneal. Algunos de estos nervios transportan también vías aferentes somatosensitivas que inervan las regiones de la lengua situadas en torno a las yemas gustativas.

Las fibras sensitivas que reciben aferencias procedentes de las células gustativas y que discurren con los pares craneales VII, IX y X penetran en el haz solitario del bulbo raquídeo (Fig. 32-17), donde establecen sinapsis con

una fina columna de células situada en el área gustativa de la parte rostral y lateral del núcleo del haz solitario.

Las neuronas del área gustativa se proyectan al tálamo, donde terminan en la región de células pequeñas (parvocelular) del núcleo medial posterior ventral. Allí, las células que forman parte de la vía gustativa se agrupan separadas de las neuronas de las demás modalidades sensitivas procedentes de la lengua.

Las neuronas de la región parvocelular del tálamo que reciben las aferencias gustativas se proyectan sobre neuronas situadas a lo largo del límite entre la ínsula anterior y el opérculo frontal de la corteza cerebral homolateral (Fig. 32-17). Esta región ocupa una posición rostral con respecto a la de representación somatosensitiva de la lengua (es decir, del tacto, el dolor y la temperatura). Parece que esta proyección proporciona la percepción consciente y la discriminación de los estímulos gustativos.

Se creía que las células gustativas que responden a cada una de las cuatro categorías básicas de estímulos gustativos se concentraban exclusivamente en distintas áreas de la lengua. No es este el caso, ya que en todas las regiones de la lengua se encuentran yemas gustativas que responden a los sabores dulce, salado, amargo y ácido. Sin embargo, la información procedente de las distintas áreas de la lengua está separada especialmente en el núcleo del haz solitario, el tálamo y la corteza.

Las distintas sensaciones gustativas derivan de las variaciones de los patrones de actividad de la población de fibras aferentes

¿Cómo discrimina el sistema gustativo entre los distintos estímulos? El estudio de la actividad de fibras gustativas aferentes aisladas causada por la exposición de un animal a diferentes estímulos gustativos proporciona indicios sobre ello. Se ha observado que una fibra gustativa única responde mejor a un estímulo determinado, aunque también puede responder a otros tipos de estímulos en grados distintos. Por ejemplo, una fibra que responde enérgicamente a la sal también podría responder al ácido y una fibra que responde fundamentalmente al ácido también podría hacerlo a los estímulos amargos (Fig. 32-18).

Esto implica que cada fibra recibe señales procedentes de una población de células gustativas con un conjunto peculiar de respuestas específicas. También indica que los diferentes sabores están codificados por distintos patrones de actividad en la totalidad de la población de fibras o por la activación de conjuntos distintos, pero solapados, de fibras. A este respecto, la codificación del gusto podría ser parecida a la de la información sensitiva de otros sistemas, como el auditivo o el visual, en los que las últimas fases del procesamiento de la información implican una comparación de la actividad de las distintas células que responden de manera preferente, pero no exclusiva, a determinadas características de los estímulos sensitivos.

La sensación de sabor es el resultado de una combinación de aferencias gustativas, olfatorias y somatosensitivas

Mucho de lo que consideramos el sabor de un alimento procede de la información proporcionada por el sistema olfatorio. Los movimientos de la lengua, las mejillas y la garganta que acompañan a la masticación y a la deglución bombean hacia la parte posterior de la cavidad nasal (retronasal) las moléculas volátiles liberadas en la boca por los alimentos y las bebidas. Aunque está claro que el epitelio olfatorio de la nariz contribuye de manera fundamental a las sensaciones gustativas, experimentamos el gusto en la boca y no en la nariz. Parece que el sistema somatosensitivo interviene en esta localización y que la coincidencia entre la estimulación somatosensitiva de la lengua y el paso retronasal de los odorantes hacia la nariz hace que éstos sean percibidos como sabores en la boca.

Las sensaciones del gusto tienen también con frecuencia un componente somatosensitivo que se refiere a la textura de los alimentos y a las sensaciones que despiertan los alimentos especiados y mentolados y las bebidas carbonatadas.

Resumen

Los sentidos del olfato y el gusto nos proporcionan un medio para valorar las moléculas volátiles existentes en nuestro entorno y a los componentes tanto volátiles como no volátiles de los alimentos. El diseño básico y las capacidades funcionales de estos sistemas se mantienen muy bien conservados en las especies de vertebrados. Además de proporcionar un medio para distinguir entre las sustancias adecuadas y las potencialmente peligrosas antes de ingerirlas, en muchas especies estos sentidos, y sobre todo el olfato, desempeñan funciones importantes en las relaciones entre depredadores y presas, y en la regulación de las relaciones sociales críticas para la producción y crianza de nuevas generaciones.

En el sistema olfatorio, los estímulos químicos se detectan gracias a las neuronas sensitivas olfatorias que transmiten las señales al bulbo olfatorio del encéfalo. Desde allí, la información olfativa viaja a la corteza olfatoria, desde donde se difunde a diversas regiones del encéfalo y permite tanto la discriminación consciente de los olores como sus diversos efectos sobre las emociones y comportamiento. La detección de los odorantes se logra gracias a los receptores específicos para ellos, de los que existen al menos 1000 tipos distintos. En la nariz hay mi-

llones de neuronas sensitivas olfatorias. Cada tipo de receptor se expresa en varios miles de neuronas, cada una de las cuales sólo expresa un tipo de receptor.

Las neuronas que expresan el mismo tipo de receptor para un odorante se localizan en una zona de la nariz, pero en ella están entremezcladas con neuronas que expresan otros tipos de receptores. En el bulbo olfatorio, los axones de estas neuronas convergen sobre un pequeño número de glomérulos situados en localizaciones fijas. Parece que el bulbo olfatorio contiene un mapa sensitiva muy organizado, en el que la información proporcionada por los distintos receptores de odorantes se dirige a glomérulos distintos. Cada odorante puede ser reconocido por varios receptores y cada receptor puede reconocer a muchos odorantes. Por tanto, es probable que la identidad de un odorante no sea codificada en el bulbo olfatorio por un único glomérulo específico para ese olor, sino por conjuntos determinados de glomérulos, cada uno de los cuales actuaría como parte de los códigos de componentes múltiples de los diversos odorantes. La información olfatoria puede proseguir, o puede ser refinada, a través de los circuitos locales existentes en el bulbo olfatorio antes de ser transmitida a la corteza olfatoria. Por el momento, no se conoce el mecanismo de codificación de la información olfatoria en la corteza.

El estímulo gustativo se detecta en la boca gracias a las células gustativas, células epiteliales especializadas que se reúnen en estructuras denominadas yemas gustativas. Las células gustativas están inervadas por fibras sensitivas que transmiten las señales al área gustativa del núcleo del haz solitario. Desde allí, la información pasa a la corteza (a través de una etapa intermedia en el tálamo). Las células gustativas pueden detectar cuatro categorías básicas de estímulos gustativos, amargo, dulce, salado y ácido. Las sustancias gustativas dulces y algunas amargas se detectan por medio de receptores específicos que captan proteínas G y que se encuentran en las células gustativas, mientras que otros sabores amargos pueden estimular las células gustativas a través de interacciones directas con los canales iónicos. La detección de los estímulos gustativos salados depende de la entrada de iones Na^+ a través de los canales para dicho ion, mientras que el sabor ácido puede captarse por penetración de los canales de Na^+ por protones o por el bloqueo producido por estos últimos en los canales apicales de K^+.

El estímulo producido por las sustancias gustativas se transforma en potenciales receptores que provocan potenciales de acción en las células gustativas y la liberación de neurotransmisores en las sinapsis formadas entre estas células y las fibras nerviosas. Cada fibra sensitiva entra en contacto con varias células gustativas y cada célula gustativa lo hace con numerosas fibras sensitivas. Cada fibra sensitiva transporta información procedente de varios estímulos gustativos, aunque en general uno de ellos es el dominante. Por tanto, parece que la identidad del estímulo gustativo está codificada por un patrón único de aferencias procedentes de muchas fibras distintas que proporcionan componentes de los patrones de estímulos diferentes. La multitud de sabores distintos que pueden experimentarse deriva de la combinación de los componentes gustativo, olfatorio y somatosensitivo.

Linda B. Buck

Lecturas seleccionadas

Axel R. 1995. The molecular logic of smell. Sci Am 273:154-159.

Bartoshuk LM, Beauchamp GK. 1994. Chemical senses. Annu Rev Psychol 45:419-449.

Breer H, Boekhoff I, Krieger J, Raming K, Strotmann J, Tareilus E. 1992. Molecular mechanisms of olfactory signal transduction. In: DP Corey, SD Roper (eds). *Society of General Physiologists Series*, 47:93-108. New York: Rockefeller Univ. Press.

Buck LB. 1995. Unraveling chemosensory diversity. Cell 83:349-352.

Buck LB. 1996. Information coding in the vertebrate olfactory system. Annu Rev Neurosci 19:517-544.

Firestein S. 1992. Electrical signals in olfactory transduction. Curr Opin Neurobiol 2:444-448.

Gilbertson TA. 1993. The physiology of vertebrate taste reception. Curr Opin Neurobiol 3:532-539.

Kauer JS. 1987. Coding in the olfactory system. In: TE Finger, WL Silver (eds). *Neurobiology of Taste and Smell*, pp. 205-231. New York: Wiley.

Kauer JS, Cinelli AR. 1993. Are there structural and functional modules in the vertebrate olfactory bulb? Microsc Res Tech 24:157-167.

Margolskee RF. 1993. The biochemistry and molecular biology of taste transduction. Curr Opin Neurobiol 3:526-531.

Pfaff DW, ed. 1985. *Taste, Olfaction, and the Central Nervous System*. New York: Rockefeller Univ. Press.

Reed RR. 1992. Signaling pathways in odorant detection. Neuron 8:205-209.

Roper SD. 1989. The cell biology of vertebrate taste receptors. Annu Rev Neurosci 12:329-353.

Schiffmann SS. 1983. Taste and smell in disease. N Engl J Med 308:1337-1343.

Scott JW, Wellis DP, Riggott MJ, Buonviso N. 1993. Functional organization of the main olfactory bulb. Microsc Res Tech 24:142-156.

Shepherd GM. 1994. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. Neuron 13:771-790.

Shepherd GM, Greer CA. 1990. Olfactory bulb. In: GM Shepherd (ed). *The Synaptic Organization of the Brain*, 3rd ed., pp. 133-169. New York: Oxford Univ. Press.

Sullivan SL, Ressler KJ, Buck LB. 1995. Spatial patterning and information coding in the olfactory system. Curr Opin Genet Dev 5:516-523.

Referencias

Akabas MH, Dodd J, Al-Awqati Q. 1988. A bitter substance induces a rise in intracellular calcium in a subpopulation of rat taste cells. Science 242:1047-1050.

Amoore JE. 1977. Specific anosmia and the concept of primary odors. Chem Senses Flavor 2:267-281.

Avenet P, Hoffman F, Lindemann B. 1988. Transduction in taste receptor cells requires CAMP-dependent protein kinase. Nature 331:351-354.

Bakalyar HA, Reed RR. 1990. Identification of a specialized adenylyl cyclase that may mediate odorant detection. Science 250:1403-1406.

Behe P, DeSimone JA, Avenet P, Lindemann B. 1990. Membrane currents in taste cells of the rat fungiform papilla: evidence for two types of Ca^{2+} currents and inhibition of K^+ currents by saccharin. J Gen Physiol 96:1061-1084.

Berghard A, Buck LB. 1996. Sensory transduction in vomeronasal neurons: evidence for Gαo, Gαi2, and adenylyl cyclase II as major components of a pheromone signaling cascade. J Neurosci 16:909-918.

Berghard A, Buck LB, Liman ER. 1996. Evidence for distinct signaling mechanisms in two mammalian olfactory sense organs. Proc Natl Acad Sci U S A 93:2365-2369.

Bloom W, Fawcett DW. 1975. *A Textbook of Histology*, 10th ed, pp. 392-410. Philadelphia: Saunders.

Bruch RC, Teeter JH. 1990. Cyclic AMP links amino acid chemoreceptors to ion channels in olfactory cilia. Chem Senses 15:419-430.

Buck L, Axel R. 1991. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. Cell 65: 175-l 87.

Chaudhari N, Yang H, Lamp C, Delay E, Cartford C, Than T, Roper S. 1996. The taste of monosodium glutamate: membrane receptors in taste cells. J Neurosci 16:3817-3826.

Dawson TM, Arriza JL, Jaworksy DE, Borisy FF, Attramadal H, Lefkowitz RJ, Ronnett GV. 1993. Beta-adrenergic receptor kinase-2 and beta-arrestin-2 as mediators of odorant-induced desensitization. Science 259:825-829.

Dhallan RS, Yau KW, Schrader KA, Reed RR. 1990. Primary structure and functional expression of a cyclic nucleotide-activated channel from olfactory neurons. Nature 347: 184-187.

Dulac C, Axel R. 1995. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. Cell 83:195-206.

Firestein S, Picco C, Menini A. 1993. The relation between stimulus and response in olfactory receptor cells of the tiger salamander. J Physiol 468:1-10.

Gilbertson TA, Avenet P, Kinnamon SC, Roper SD. 1992. Proton currents through amiloride-sensitive Na^+ channels in hamster taste cells: role in acid transduction. J Gen Physiol 100:803-824.

Guthrie KM, Anderson AJ, Leon M, Gall C. 1993. Odor-induced increases in *c-fos* mRNA expression reveal an anatomical «unit» for odor processing in olfactory bulb. Proc Natl Acad Sci U S A 90:3329-3333.

Heck GL, Mierson S, DeSimione JA. 1984. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. Science 223:403-405.

Jones DT, Reed RR. 1989. G_{olf}: an olfactory neuron-specific G protein involved in odorant signal transduction. Science 244:790-795.

Jourdan F, Duveau A, Astic L, Holley A. 1980. Spatial distribution of [^{14}C]2-deoxyglucose uptake in the olfactory bulbs of rats stimulated with two different odors. Brain Res 188:139-154.

Kinnamon SC, Dionne VE, Beam KG. 1988. Apical localization of K^+ channels in taste cells provides the basis for sour taste transduction. Proc Natl Acad Sci U S A 85:7023-7027.

McLaughlin SK, McKinnon PJ, Margolskee RF. 1992. Gustducin is a taste-cell-specific G protein closely related to the transducins. Nature 357:563-569.

Mori K, Mataga N, Imamura K. 1992. Differential specificities of single mitral cells in rabbit olfactory bulb for a homologous series of fatty acid odor molecules. J Neurophysiol 67:786-789.

Morrison EE, Constanzo RM. 1990. Morphology of the human olfactory epithelium. J Comp Neurol 297:1-13.

Nakamura T, Gold GH. 1987. A cyclic nucleotide-gated conductance in olfactory receptor cilia. Nature 325:442-444.

Pace U, Hanski E, Salomon Y, Lancet D. 1985. Odorant-sensitive adenylate cyclase may mediate olfactory reception. Nature 316:255-258.

Pevsner J, Reed RR, Feinstein PG, Snyder SH. 1988. Molecular cloning of odorant-binding protein: member of a ligand carrier family. Science 241:336-339.

Pfaffmann C. 1955. Gustatory nerve impulses in rat, cat and rabbit. J Neurophysiol 18:429-440.

Raming K, Krieger J, Strotmann J, Boekhoff I, Kubick S, Baumstark C, Breer H. 1993. Cloning and expression of odorant receptors. Nature 361:353-356.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1993. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium. Cell 73:597-609.

Ressler KJ, Sullivan SL, Buck LB. 1994. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epitope map in the olfactory bulb. Cell 79:1245-1255.

Royer SM, Kinnamon JC. 1991. HVEM Serial-section analysis of rabbit foliate taste buds. I. Type III cells and their synapses. J Comp Neurol 306:49-72.

Ruiz-Avila L, McLaughlin SK, Wildman D, McKinnon PJ, Robicon A, Spickofsky N, Margolskee RF. 1995. Coupling of bitter receptor to phosphodiesterase through transducin in taste receptor cells. Nature 376:80-85.

Saucier D, Astic L. 1986. Analysis of the topographical organization of olfactory epithelium projections in the rat. Brain Res Bull 16:455-462.

Schiffman SS, Lockhead E, Maes FW. 1983. Amiloride reduces the taste intensity of Naf and Li^+ salts and sweeteners. Proc Natl Acad Sci U S A 80:6136-6140.

Sengupta P, Chou JH, Bargmann CI. 1996. *odr-10* encodes a seven transmembrane olfactory receptor required for responses to the odorant diacetyl. Cell 84:899-909.

Sengupta P, Colbert HA, Kimmel BE, Dwyer N, Bargmann CI. 1993. The cellular and genetic basis of olfactory responses in *Caenorhabditis elegans*. Ciba Found Symp 179:235-244.

Shepherd GM. 1994. Discrimination of molecular signals by the olfactory receptor neuron. Neuron 13:771-790.

Stewart WB, Kauer JS, Shepherd GM. 1979. Functional organization of rat olfactory bulb analyzed by the 2-deoxyglucose method. J Comp Neurol 185:715-734.

Sullivan SL, Adamson MC, Ressler KJ, Kozak CA, Buck LB. 1996. The chromosomal distribution of mouse odorant receptor genes. Proc Natl Acad Sci U S A 93:884-888.

Teeter JH, Sugimoto K, Brand JG. 1989. Ionic currents in taste cells and reconstituted taste epithelial membranes. In: JG Brand, JH Teeter, RH Cagan, MR Kare (eds). *Chemical Senses*. Vol. 1, *Receptor Events and Transduction in Taste and Olfaction*, pp. 151-170. New York: Marcel Dekker.

Tonosaki K, Funakoshi M. 1988. Cyclic nucleotides may mediate taste transduction. Nature 331:354-356.

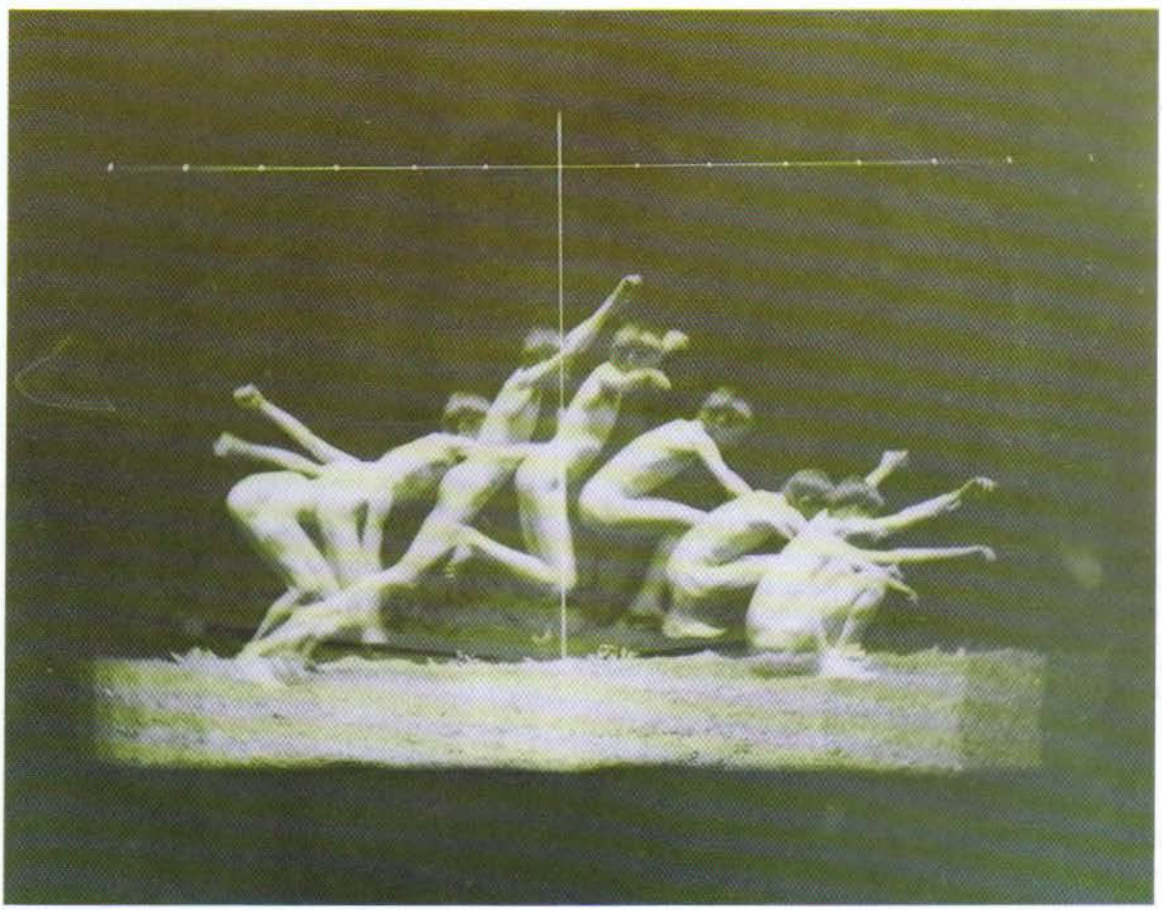
Troemel ER, Chou JH, Dwyer ND, Colbert HA, Bargmann CI. 1995. Divergent seven transmembrane receptors are candidate chemosensory receptors in *C. elegans*. Cell 83:207-218.

Vassar R, Ngai J, Axel R. 1993. Spatial segregation of odorant receptor expression in the mammalian olfactory epithelium. Cell 74:309-318.

Vassar R, Chao SK, Sitcheran R, Nunez JM, Vosshall LB, Axel R. 1994. Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. Cell 79:981-991.

Wong GT, Gannon KS, Margolskee RF. 1996. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. Nature 381:796-800.

Parte VI



VI Movimiento

NUESTROS SISTEMAS SENSITIVOS FORMAN representaciones internas de nuestros cuerpos y del mundo exterior. Una de las principales funciones de estas representaciones es guiar el movimiento. Incluso una actividad simple como coger un vaso de agua requiere cierta información visual para establecer una representación interna de la localización del vaso en el espacio. También precisa información propioceptiva para formar una representación interna del cuerpo, de forma que se puedan enviar órdenes motoras adecuadas al brazo. La acción dotada de propósito sólo es posible porque las partes del cerebro que controlan el movimiento tienen acceso al flujo ininterrumpido de información sensitiva que existe en el cerebro. Las acciones integradoras del sistema nervioso —la decisión de ejecutar un movimiento y no otro— dependen por lo tanto de la interacción entre los sistemas motor y sensitivo.

Los sistemas motores están organizados en una jerarquía funcional y cada uno de estos niveles se ocupa de decisiones diferentes. El nivel superior, más abstracto, se encarga de la cuestión: ¿cuál es la finalidad del movimiento? Este nivel está representado por la corteza frontal dorsolateral. El siguiente nivel se ocupa de la formación de un plan motor. Esto se lleva a cabo a través de interacciones entre las áreas parietales posteriores y premotoras. En esta interacción, la corteza premotora especifica las características espaciales de un movimiento basándose en la información sensitiva de la corteza parietal posterior respecto el entorno y a la posición del cuerpo en el espacio. El nivel jerárquico inferior coordina los detalles espaciotemporales de las contracciones musculares necesarias para ejecutar el movimiento planeado. Esta coordinación es ejecutada por los circuitos motores de la médula espinal.

Varias vías anatómicamente diferenciadas se proyectan en paralelo hacia la médula espinal procedentes de centros motores superiores. Por encima de la médula espinal está el tronco encefálico, y por encima de éste el cerebelo y los ganglios basales, estructuras que regulan las acciones de los sistemas del tronco encefálico. Supervisando estas estructuras supramedulares están los centros motores de la corteza cerebral. Como ocurre con los sistemas sensitivos, la mayoría de las áreas motoras del tronco encefálico y la corteza cerebral están organizadas somatotópicamente: los movimientos de las partes vecinas del cuerpo son controlados por áreas contiguas del cerebro en cada uno de los niveles de la jerarquía motora.

Algunas funciones de los sistemas motores y su alteración por enfermedades han sido ya descritas según la bioquímica de los sistemas transmisores específicos. De hecho, el descubrimiento de que las neuronas de los ganglios basales de los pacientes parkinsonianos carecen de cantidades funcionales de dopamina fue el primer indicio de que se pueden producir trastornos neurológicos y psiquiátricos por alteraciones de los sistemas de los transmisores químicos. A medida que se vayan identificando más genes y proteínas importantes para las funciones motoras, puede ser que entendamos los fenómenos moleculares esenciales para la acción integradora del sistema nervioso. De forma similar, las técnicas de imagen pueden revelar las áreas del cerebro que se ocupan de los aspectos cognitivos del control motor, y nos pueden ayudar a entender cómo se integran la atención, la intención y el aprendizaje motor para producir un acto motor dotado de sentido.

Parte VI

Capítulo 33. Organización del movimiento
Capítulo 34. Unidad motora y acción muscular
Capítulo 35. Enfermedades de la unidad motora
Capítulo 36. Reflejos medulares
Capítulo 37. Locomoción
Capítulo 38. Movimiento voluntario
Capítulo 39. Control de la mirada
Capítulo 40. Sistema vestibular
Capítulo 41. Postura
Capítulo 42. Cerebelo
Capítulo 43. Ganglios basales

33

Organización del movimiento

Los sistemas motores generan movimientos reflejos, rítmicos y voluntarios

- Los movimientos reflejos y rítmicos son producidos por patrones estereotipados de contracción muscular
- Los movimientos voluntarios están dirigidos a una finalidad y mejoran con la práctica como resultado de mecanismos de retroacción y acción anticipadora

Los movimientos voluntarios obedecen a principios psicofísicos

- Los movimientos voluntarios poseen ciertas características invariables gobernadas por programas motores
- El tiempo de reacción varía con la cantidad de información procesada
- Los movimientos voluntarios renuncian a la velocidad en beneficio de la precisión

Los sistemas motores están organizados jerárquicamente

- La médula espinal, el tronco encefálico y el prosencéfalo contienen circuitos motores sucesivamente más complejos
- El cerebelo y los ganglios basales influyen en los sistemas motores cortical y del tronco encefálico
- Las lesiones de las vías motoras producen signos positivos y negativos

Las neuronas medulares ejecutan el movimiento

El tronco encefálico regula la acción de los circuitos motores medulares

La corteza cerebral regula la acción de las neuronas motoras en el tronco encefálico y la médula espinal

- La corteza cerebral actúa sobre las neuronas motoras medulares tanto de forma directa como indirecta
- La corteza cerebral actúa sobre las neuronas motoras del tronco encefálico a través del haz corticonuclear
- La corteza motora es influida por *aferencias* corticales y subcorticales

Resumen

EN LA PARTE PRECEDENTE de este libro consideramos cómo el cerebro construye representaciones internas del mundo integrando información de diferentes sistemas sensitivos. Las representaciones sensitivas son el marco en el que los sistemas motores planifican, coordinan y ejecutan los programas motores responsables del movimiento dotado de finalidad. En esta parte del libro aprenderemos cómo los sistemas motores del encéfalo y la médula espinal nos permiten mantener el equilibrio y la postura, mover nuestro cuerpo, las extremidades y los ojos, y comunicarnos a través del habla y los gestos. A diferencia de los sistemas sensitivos, que transforman la energía física en señales nerviosas, los sistemas motores producen movimiento traduciendo señales nerviosas en fuerza contráctil en los músculos.

De la misma manera que nuestras habilidades perceptivas reflejan la capacidad de los sistemas sensitivos para detectar, analizar y estimar la importancia de los estímulos físicos, nuestra agilidad y destreza motoras reflejan las capacidades de los sistemas motores para planificar, coordinar y ejecutar movimientos. La pirueta consumada de una bailarina de ballet, el poderoso revés de un jugador de tenis, la técnica de digitación de un pianista y los movimientos oculares coordinados de un lector requieren un notable grado de destreza motora al que no se aproxima ningún robot. Sin embargo, una vez entrenados, los sistemas motores ejecutan los programas motores de cada una de estas habilidades con facilidad, en gran parte de forma automática.

La capacidad de los seres humanos para realizar movimientos diestros a la vez que efectúan tareas cognitivas —como pensar mientras usan herramientas o hablar a la vez que caminan— requiere flexibilidad y habilidades que no posee ningún otro animal. Un aspecto llamativo de la función motora es la falta de esfuerzo con la que realizamos las tareas motoras más complicadas sin pensar en el movimiento articular o la contracción muscular necesaria. Aunque somos conscientes de la intención de realizar una tarea, como conducir un automóvil, de la

planificación de ciertas secuencias de acciones, y de decidir movernos en un determinado momento, los detalles de nuestros movimientos parecen producirse de forma automática. El jugador de tenis no necesita decidir de forma consciente qué músculos debe contraer para restar un servicio o que movimientos de la cabeza o partes de su cuerpo tiene que mover para interceptar la pelota. De hecho, pensar sobre cada movimiento del cuerpo antes de realizarlo estropearía el rendimiento del jugador. Así, los procesos conscientes no son necesarios para el control del movimiento en cada momento.

La gracia y la falta de esfuerzo del movimiento normal realizado de forma automática depende de un flujo continuo de información visual, somatosensorial y postural a los sistemas motores. La calidad de «ausencia de esfuerzo» del control motor normal se pierde con frecuencia si se priva a los sistemas motores del flujo continuo de información sensitiva, de la vista, la sensación somática y las aferencias vestibulares. La visión tiene una importancia especial para guiar el movimiento y proporciona una información cognitiva crucial sobre la localización y la forma de los objetos. Los ciegos han de explorar el espacio empleando claves táctiles y cinestésicas, un proceso más largo, y les es más necesario apoyarse en representaciones memorizadas de la localización de los objetos que las personas videntes. De forma similar, los movimientos se vuelven imprecisos y la postura se hace inestable cuando se pierde la sensación somática de las extremidades y los cambios de postura. La pérdida de la entrada de información vestibular también altera la capacidad de mantener el equilibrio y la orientación.

Los niveles sucesivamente ascendentes de la jerarquía motora especifican aspectos de complejidad creciente de la tarea motora. Esta jerarquía de las representaciones motoras depende de una jerarquía paralela de aferencias sensitivas; en cada nivel se extrae una información sensitiva más compleja, desde la médula espinal a la corteza motora. La idea fundamental de que los componentes de los sistemas motores están organizados jerárquicamente se obtuvo por primera vez en el siglo XVIII, en estudios que mostraron que la médula espinal, separada del tronco encefálico y del prosencéfalo, es capaz de llevar a cabo conductas organizadas. Estas conductas relativamente automáticas comprenden conductas rítmicas, como la respiración o el correr, así como reflejos, como el reflejo rotuliano o la tos. Estas respuestas a estímulos sensitivos de acuerdo con un patrón difieren según en nivel al que se realiza la sección del neuroeje. Por ello, estas diferencias brindan indicadores útiles sobre el nivel de una lesión y la integridad de las vías aferentes y eferentes.

Como estos movimientos son tan estereotipados, originariamente se pensaba que los movimientos reflejos y voluntarios eran controlados por mecanismos neuronales cualitativamente diferentes. Sin embargo, en los albores del siglo XX, Charles Sherrington propuso en Inglaterra que los movimientos voluntarios representan cadenas de respuestas reflejas ligadas entre sí por el encéfalo. Aunque esto no es correcto, sí es cierto que la médula espinal contiene circuitos locales que coordinan los reflejos, y que estos mismos circuitos participan en movimientos voluntarios más complejos gobernados por centros encefálicos superiores.

En este capítulo revisaremos primero los principios que gobiernan diferentes clases de movimientos y acciones. Después, aprenderemos cómo los estudios psicofísicos motores del movimiento describen la relación entre las acciones pretendidas y su realización, de la misma manera que los estudios psicofisiológicos sensitivos relacionan los estímulos físicos con la experiencia sensitiva de forma cuantitativa (Capítulo 2). Las relaciones sujetas a leyes que emergen de estos estudios ofrecen una información esencial sobre cómo operan los sistemas motores. Finalmente, revisaremos la organización anatómica global de los sistemas motores, desde los circuitos reflejos medulares locales hasta los sistemas del tronco encefálico y la corteza cerebral, que coordinan las contracciones musculares simples en acciones elaboradas dotadas de propósito.

Los sistemas motores generan movimientos reflejos, rítmicos y voluntarios

De la misma manera que existen modalidades diferenciadas de sensación, existen tres categorías diferenciadas de movimiento: reflejo, rítmico y voluntario.

Los movimientos reflejos y rítmicos son producidos por patrones estereotipados de contracción muscular

Los reflejos son patrones coordinados e *involuntarios* de contracción y relajación muscular desencadenados por estímulos periféricos. Normalmente están aislados en animales en los que se han seccionado las vías motoras desde los centros encefálicos superiores hasta la médula espinal (estos animales se denominan *descerebrados* o *medulares*, según la altura del corte). Los patrones espaciales y temporales de la contracción muscular varían en los distintos reflejos, dependiendo del tipo de receptores sensitivos estimulados. Los receptores de los músculos producen reflejos miotáticos, mientras que los receptores cutáneos producen reflejos de retirada. En los reflejos, los músculos concretos que se contraen en respuesta a los estímulos varían según el lugar de estimulación, un fenómeno denominado *signo local*. Si las condiciones externas se mantienen, un estímulo desencadenará la misma respuesta en sucesivas ocasiones. Sin embargo, tanto la intensidad de la respuesta como los signos locales de los reflejos pueden ser regulados por mecanismos que modifican el patrón de conexión de las fibras aferentes a

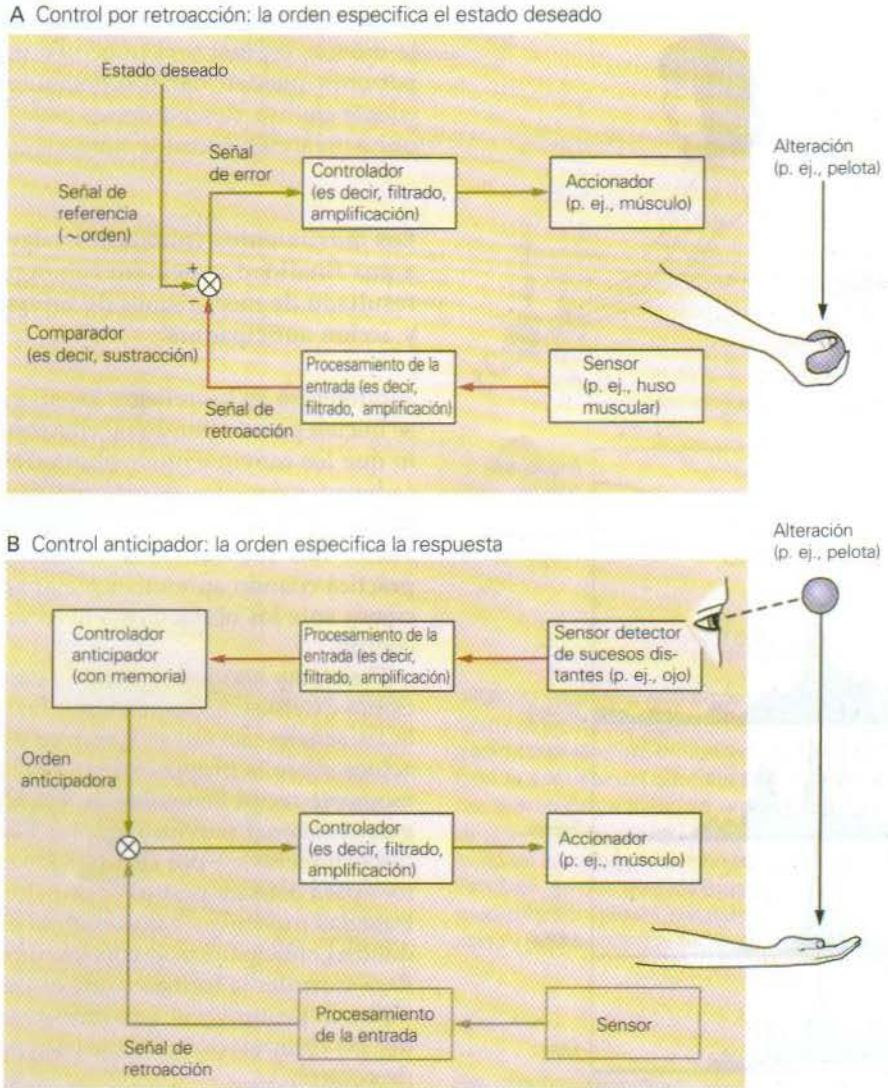


Figura 33-1. Circuitos de control anticipador y por retroacción.

A. En un sistema de retroacción un comparador compara la señal procedente de un sensor con una señal de referencia. La diferencia, la señal de error, es enviada a un controlador y causa una variación proporcional en la salida del accionador. Por ejemplo, si la tarea es mantener el codo en un ángulo determinado, los músculos son los accionadores y el sistema controlador es el codo. La señal de referencia especifica la contracción muscular requerida para mantener la articulación en el ángulo deseado. La información propioceptiva o visual sobre el ángulo real del codo proporciona la retroacción. La diferencia entre el ángulo actual y el ángulo de referencia determina el grado en que se actúa sobre los extensores y los flexores.

B. El control anticipador se basa en la información adquirida antes de activar el sensor de retroacción; este mecanismo es esencial para los movimientos rápidos. Por ejemplo, una persona que coge una pelota emplea información visual sobre la dirección inicial de la pelota para anticipar la trayectoria del balón, con el fin de iniciar la respuesta correcta para interceptarla. La precisión requiere el conocimiento inicial de la trayectoria de las pelotas arrojadas y de los factores que la modifican, como el efecto transmitido por quien la lanza. En el diagrama una respuesta de retroacción influye directamente en la propia alteración captada por el sensor. Esto no siempre ocurre en el control anterógrado.

las interneuronas y las neuronas motoras medulares dependiendo del contexto de la conducta. Consideraremos los reflejos con mayor detalle en el Capítulo 35.

Es importante comprender cómo en los reflejos medulares la entrada conecta con la salida, porque los sistemas motores emplean estos circuitos para coordinar los músculos en movimientos complejos dotados de finalidad. También se examinan en la clínica diferentes reflejos medulares para diagnosticar la integridad de las vías aferentes y eferentes y para localizar el nivel de una lesión.

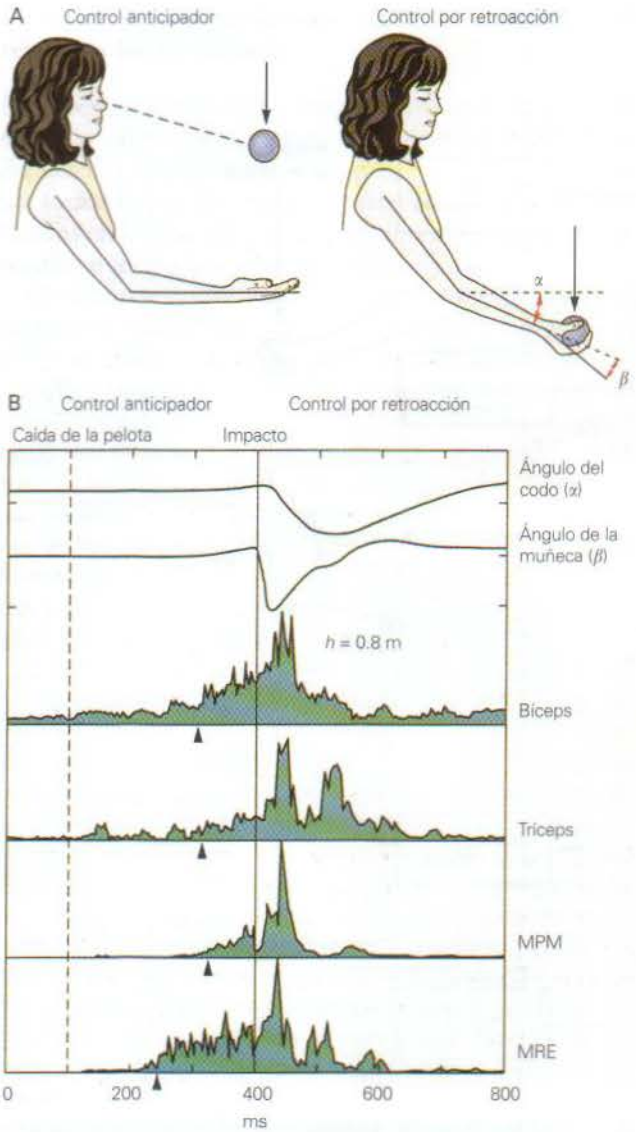


Figura 33-2. Coger una pelota requiere controles anticipador y por retroacción.

A. Preparación de un experimento para coger la pelota. La pelota se puede tirar desde cualquier altura establecida por el investigador.

B. Respuestas promediadas de un sujeto que coge una pelota que cae de una altura de 0.8 m. Los trazados de arriba abajo corresponden al ángulo del codo (α), ángulo de la muñeca (β) y la actividad de EMG rectificada de los músculos bíceps, tríceps, músculo palmar mayor (MPM) y músculos radiales externos (MRE). Las respuestas anticipadoras, antes del impacto de la pelota, consisten en la activación conjunta del bíceps y el tríceps **(puntas de flecha)**. Después del impacto existe una modificación transitoria del reflejo miotático con más activación conjunta de los flexores y extensores (en lugar de inhibición recíproca).

Los patrones motores rítmicos repetitivos comprenden masticar, tragar y rascarse, así como las contracciones alternantes de flexores y extensores de cada lado del cuerpo durante la locomoción cuadrúpeda. Los circuitos de estos patrones motores rítmicos repetitivos radican en la médula espinal y el tronco encefálico. Aunque estos patrones pueden darse espontáneamente, es más frecuente que se desencadenen por estímulos periféricos que activan los circuitos subyacentes.

Los movimientos voluntarios están dirigidos a una finalidad y mejoran con la práctica como resultado de mecanismos de retroacción y acción anticipadora

A diferencia de los reflejos, los movimientos voluntarios se inician para lograr un objetivo específico. Por supuesto que los movimientos voluntarios pueden ser desencadenados por sucesos externos, frenamos cuando el semáforo se pone rojo y corremos a atrapar un balón en vuelo. Los movimientos voluntarios mejoran con la práctica cuando aprendemos a anticipar y hacer correcciones ante los obstáculos ambientales que perturban al cuerpo.

El sistema nervioso aprende a corregir estas perturbaciones externas de dos maneras. En primer lugar, controla las señales sensitivas y emplea esta información para actuar sobre la propia extremidad. Este control de cada momento recibe el nombre de *retroacción*. En segundo lugar, el sistema nervioso emplea los mismos sentidos u otros diferentes —por ejemplo, la visión, el oído y el tacto— para detectar perturbaciones inminentes e iniciar estrategias proactivas basadas en la experiencia. Esta modalidad anticipatoria se conoce como control *anticipador*. Para entender la forma en que los sistemas motores controlan la postura y el movimiento es esencial comprender las computaciones necesarias para estas dos formas de control.

En el control por retracción (llamado también *servocontrol*), las señales de los sensores son comparadas con un estado deseado, representado por una *señal de referencia*. Se emplea la diferencia, o *señal de error*, para ajustar la salida (Fig. 33-1A). En un sistema de retroacción negativo o proporcional el error computado produce de forma inmediata una variación compensadora en la salida. Como el sistema forma un bucle cerrado, la salida del sistema de retroacción puede modificarse variando la señal de referencia. Por ejemplo, en la regulación automática de la temperatura de una habitación, un indicador vigila la temperatura ambiente y la compara con el valor deseado establecido en un termostato. Si la temperatura está por debajo del valor deseado, se activa un calentador; si es excesiva, el calentador se desconecta.

Los sistemas de retroacción se caracterizan por su *ganancia*. Un sistema de ganancia elevada actúa enérgicamente para reducir al mínimo las desviaciones del estado objetivo óptimo. Sin embargo, los sistemas de ganancia elevada pueden ser inestables si existen grandes demoras a lo largo del bucle, por ejemplo, desde las neuronas

sensitivas hasta la(s) interneurona(s), las neuronas motoras y el músculo, para producir una variación de la contractilidad. Este retraso entre la entrada y la salida de un sistema se conoce como *demora de fase*. Si las demoras son largas y las condiciones externas varían rápidamente, las correcciones específicas de retroacción pueden resultar inadecuadas en el momento en que son puestas en práctica. En muchos sistemas de retroacción la ganancia se mantiene relativamente baja, de forma que las correcciones no produzcan grandes errores si las condiciones se han modificado. En sistemas de ganancia baja, las alteraciones se corrigen lentamente, debido a que las pequeñas correcciones tienen que repetirse.

La retroacción es especialmente importante para mantener la posición de nuestras extremidades o las fuerzas que aplicamos cuando estamos sujetando objetos. Las señales de retroacción cruciales para estas tareas las proporcionan mecanorreceptores muy sensibles situados en los músculos (los husos musculares que trataremos en el Capítulo 36) y las aferencias cutáneas de las puntas de los dedos. En los pacientes con carencias de esta información se producen notables trastornos del movimiento y de la postura. Esta información se altera cuando están dañadas las fibras de grueso calibre que transportan estas señales de los mecanorreceptores. Los pacientes afectados no pueden sentir los movimientos de sus articulaciones ni detectar los objetos que tocan sus dedos. No pueden mantener la mano en una posición o agarrar un objeto de forma estable; después de unos segundos, la fuerza y la posición de la extremidad empiezan a desviarse a medida que se pasa por alto la fatiga de los grupos locales de fibras musculares.

A diferencia de los sistemas de retroacción, el control anticipador se adelanta a ciertas perturbaciones. Cuando entramos en una casa de inmediato encendemos el fuego o cerramos las ventanas para evitar el frío. Esta forma de control a menudo recibe el nombre de *bucle abierto* para resaltar que las señales sensitivas no afectan directamente al ritmo de la respuesta. Sin embargo, el término es hasta cierto punto engañoso, porque sugiere que las acciones controladas de esta manera son independientes de las señales sensitivas. De hecho, el control anticipador se apoya en una gran cantidad de información, procedente de sensores y de la experiencia, para operar correctamente (Fig. 33-1B). Control *anticipador* es por tanto el término más correcto.

El control anticipador se emplea extensamente en sistemas motores para controlar la postura y el movimiento. Cuando levantamos un brazo estando de pie, contraemos los músculos de nuestras piernas antes que los de el brazo con el fin de evitar que el desplazamiento del centro de gravedad nos haga caernos. Incluso sin ningún movimiento de las extremidades, la contracción de los músculos de nuestras piernas se está ajustando continuamente para compensar las variaciones del centro de gravedad que se producen con la respiración.

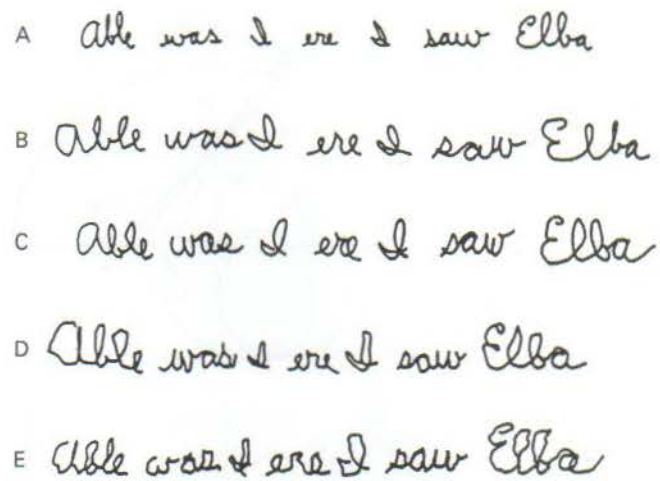


Figura 33-3. Se puede escribir empleando diferentes partes del cuerpo. Los ejemplos que se presentan aquí fueron escritos con la mano derecha (dominante) (**A**), con el brazo derecho pero con la muñeca inmovilizada (**B**), con la mano izquierda (**C**), con el lápiz mordido entre los dientes (**D**), y con el lápiz atado al pie (**E**). La capacidad de los diferentes conjuntos motores para lograr la misma conducta se denomina equivalencia motora. (Tomada de Raibert, 1977.)

La experiencia es importante en el control anticipador. Coger una pelota es una respuesta anticipadora desencadenada por la visión. Empleamos la información visual sobre la parte inicial de la trayectoria del balón para predecir el camino que seguirá. Sólo después de que el balón golpea la mano y la desplaza interviene la retroacción para empezar a ajustar la posición de la mano. Los mecanismos de acción anticipadora nos permiten calcular el tiempo del impacto de la pelota y contraer los músculos de oposición del brazo junto antes de que la pelota alcance la mano (Fig. 33-2). Es interesante que la contracción anticipadora siempre precede al impacto en el mismo tiempo, con independencia de la altura de la que se ve caer la pelota. Esto demuestra que el receptor emplea la experiencia (el conocimiento de que la pelota se acelera de forma continua por la gravedad) para sincronizar con precisión la contracción de sus músculos.

¿Qué sucede después del impacto? Normalmente, el estiramiento rápido de un músculo provoca un reflejo controlado por circuitos medulares: el músculo estirado se contrae y sus antagonistas se relajan; pero cuando una persona espera coger una pelota que cae, el estiramiento brusco del músculo producido por el impacto de la pelota provoca la contracción *tanto* de los agonistas como de los antagonistas. Estas contracciones fijan la articulación del codo y amortiguan de forma transitoria los movimientos de la articulación. Sólo los circuitos medulares pueden mediar estos ajustes rápidos por retroacción.

Capturar una pelota ilustra tres principios básicos del control anticipador del movimiento. Primero, el control

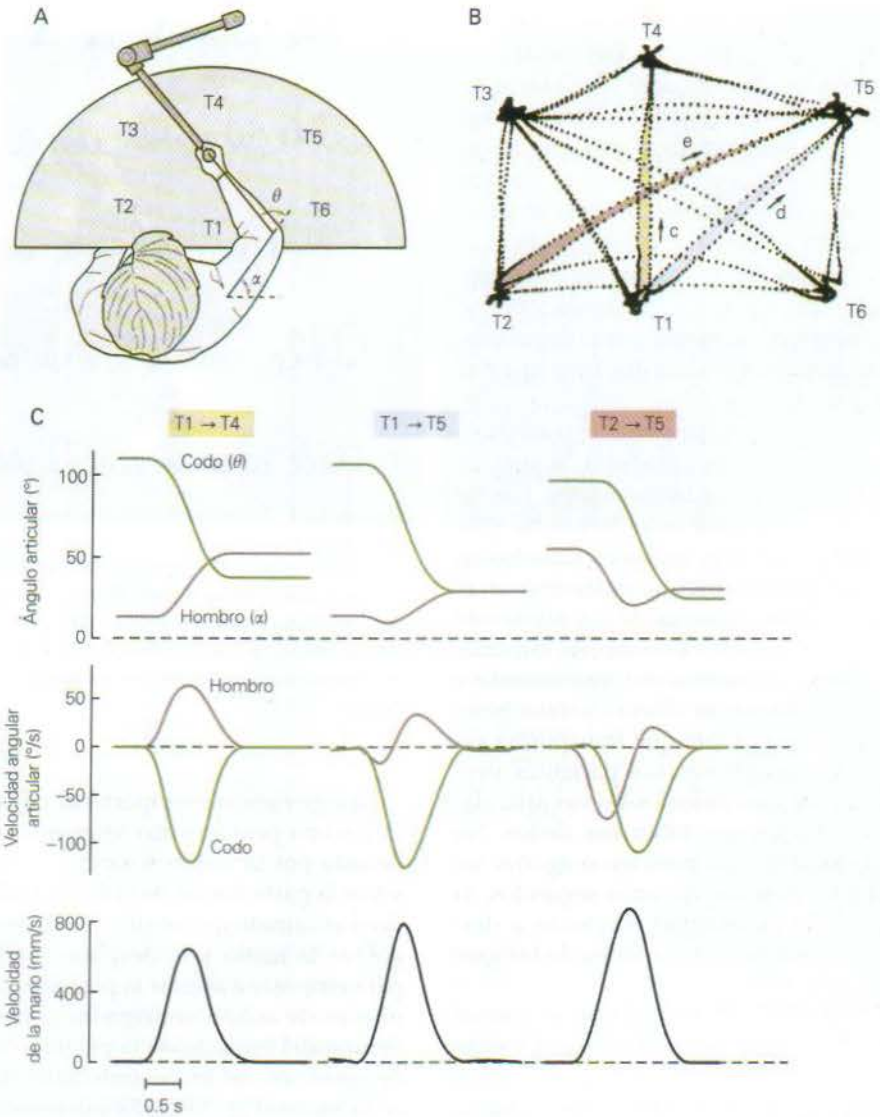


Figura 33-4. El encéfalo planea los movimientos de alcance como trayectorias de la mano.

A. Preparación experimental. El sujeto está sentado delante de una plataforma semicircular y coge el mango de un aparato de dos articulaciones que se mueve en un plano y registra la posición de la mano. Se instruye al sujeto para que mueva la mano hacia diversos objetivos (T1-T6).

B. Trayectorias dibujadas por un sujeto al mover su mano hacia una serie de objetivos.

C. Datos cinemáticos de las trayectorias **c**, **d** y **e** que se muestran en la parte B. Todas las trayectorias son más o menos rectas y todos los perfiles de velocidad de la mano tienen la misma forma y escala en proporción a la distancia cubierta. Sin embargo, los perfiles del ángulo del codo y el hombro son diferentes en cada una de las trayectorias de la mano. Las trayectorias rectas de la mano y los perfiles comunes de velocidad sugieren que la planificación se hace con referencia a la mano porque estos parámetros se pueden escalar linealmente. La planificación con referencia a las articulaciones requeriría calcular combinaciones de ángulos articulares no lineales.

anticipador es esencial para una acción rápida. Segundo, depende de la capacidad del sistema nervioso para predecir las consecuencias de los sucesos sensitivos, por ejemplo, dónde caerá una pelota. Tercero, los mecanismos de control anticipador pueden modificar el funcionamiento de los mecanismos de retroacción en la médula espinal.

Los movimientos voluntarios obedecen a principios psicofísicos

La tarea de los sistemas motores es la inversa de la de los sistemas sensitivos. El procesamiento sensitivo genera una representación interna del mundo o del estado del cuerpo, pero el procesamiento motor *empieza* por una re-

presentación interna, concretamente el resultado deseado del movimiento. Sin embargo, de la misma manera que el análisis psicofísico nos informa respecto a las capacidades y limitaciones de los sistemas sensitivos, el análisis psicofísico del rendimiento motor nos proporciona información esencial sobre cómo el cerebro produce movimientos voluntarios.

Los estudios psicofísicos típicos se refieren a un sujeto que realiza una tarea específica (pulsar un botón, señalar o coger un objeto) en respuesta a una señal. Se pueden emplear señales luminosas o acústicas para enseñar al sujeto a que demore su respuesta o la modifique. Los circuitos fisiológicos que median la conducta se pueden conocer combinando estudios psicofísicos con técnicas de neuroimagen o con registros intracelulares de una sola neurona («de una unidad») en primates despiertos que actúan.

Los estudios psicofísicos revelan que los movimientos voluntarios son gobernados por ciertas leyes, que se pueden modificar por el aprendizaje. Se han estudiado profundamente tres de estas leyes porque tienen una importancia práctica especial. Primero, el encéfalo representa el desenlace de las acciones motoras con independencia del efector específico empleado o de la forma específica de ejecutarlas. Segundo, el tiempo necesario para responder a un estímulo depende de la cantidad de información que debe ser procesada para realizar la tarea. Tercero, existe un equilibrio entre la velocidad de un movimiento y su precisión. Abordaremos sucesivamente cada una de estas leyes del movimiento voluntario.

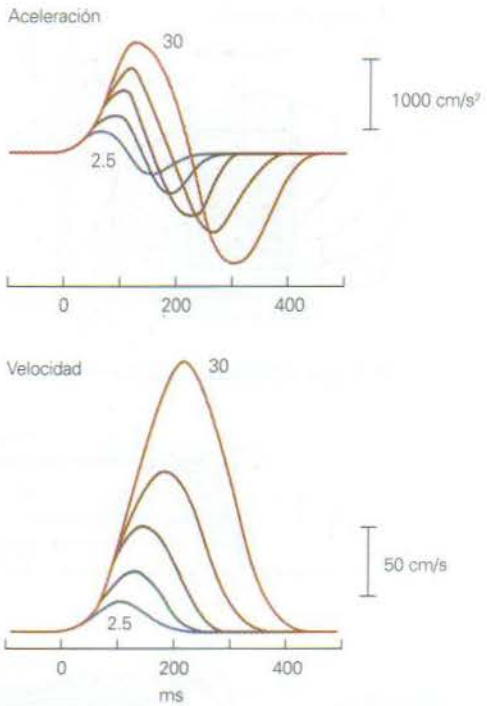


Figura 33-5. La aceleración y la velocidad de alcance se escalan en función de la distancia al objetivo. La gráfica muestra la aceleración y la velocidad medias de los movimientos de la mano de un sujeto que alcanza objetivos localizados a 2.5, 5, 10, 20 y 30 cm de la posición de partida y presentados al azar. El sujeto no podía ver su mano durante el movimiento. Los perfiles de aceleración y velocidad se escalan linealmente en función de la distancia al objetivo. Los picos únicos indican que la extensión del movimiento se especifica antes del movimiento real. Si no fuera así, el primer máximo sería igual en todas las distancias al objetivo y se verían picos secundarios representando ajustes por retroacción.

Los movimientos voluntarios poseen ciertas características invariables gobernadas por programas motores

A principios de la década de los años 50, el psicólogo Donald Hebb observó que las acciones motoras individuales comparten características importantes, incluso cuando se realizan de maneras diferentes. Por ejemplo, nuestra caligrafía manuscrita parece ser similar independientemente del tamaño de las letras o de la extremidad o la parte del cuerpo que la realiza (Fig. 33-3). Hebb denominaba a este hecho *equivalencia motora*.

La equivalencia motora sugiere que un movimiento dotado de finalidad está representado en el encéfalo de alguna forma abstracta y no como una serie de movimientos articulares o de contracciones musculares. El camino de la mano hacia su objetivo es siempre relativamente recto, con independencia de su posición de partida o de destino. A medida que se acerca al objetivo, la velocidad de la mano aumenta primero y después disminuye a cero. Por el contrario, los movimientos de las articulaciones en serie (hombro, codo y muñeca) son complicados y varían mucho según la posición inicial y final. Como la rotación de una única articulación produciría un arco en la mano, tanto la articulación del codo como el hombro han de rotar conjuntamente para producir una trayectoria rectilínea. En algunas direcciones el codo se mueve más que el hombro; en otras es a la inversa. Cuando se mueve la mano de un lado a otro del cuerpo puede ser necesario que una o ambas articulaciones tengan que cambiar de dirección a la mitad de la trayectoria (Fig. 33-4).

Si el encéfalo forma una representación de un movimiento antes de su ejecución, ¿planifica el grado del movimiento o evalúa de forma continua la distancia entre la mano y el objetivo y emplea la información visual para detener el movimiento una vez alcanzado aquél? Si el encéfalo se basara fundamentalmente en la visión para detenerse, la velocidad inicial de la mano podría ser relativamente parecida en movimientos de distinta amplitud. Sin embargo, tanto la velocidad como la aceleración del movimiento de la mano se gradúan en proporción a la distancia del objetivo (Fig. 33-5). Esto significa que la magnitud del movimiento se planifica antes de iniciarlo.

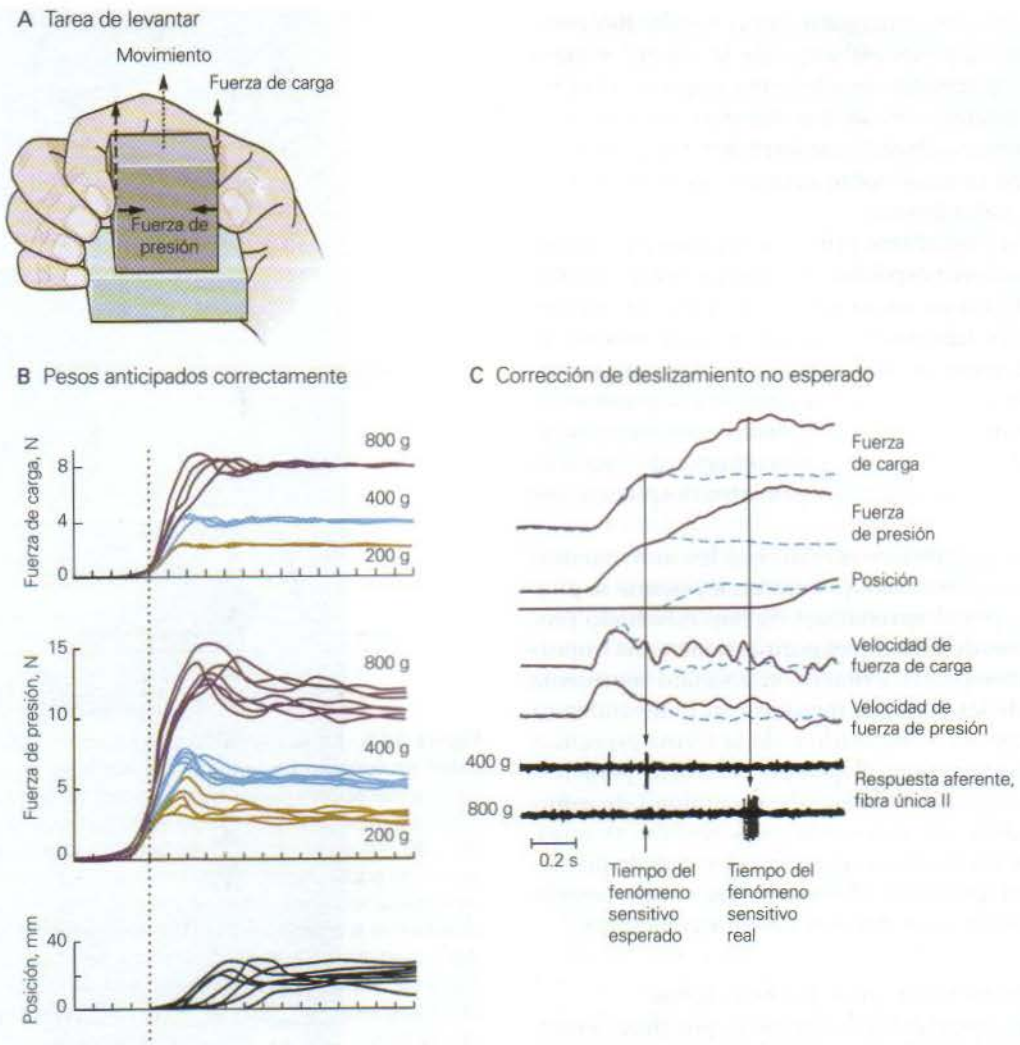


Figura 33-6. Tanto los controles por retroacción como anticipador se emplean al levantar un objeto resbaladizo.

A. El sujeto levanta un objeto de la mesa. Los receptores sensitivos miden la fuerza de carga aplicada al objeto para vencer la gravedad y la inercia, la fuerza de prensión y el movimiento vertical. La descarga de diferentes receptores sensitivos se registra mediante microelectrodos insertados en axones sensitivos identificados del nervio periférico, un procedimiento denominado microneuronografía.

B. Cuando el sujeto conoce previamente el peso del objeto, las fuerzas aplicadas son adecuadas para elevar el objeto. Se muestran tres series de trazados (24 ensayos superpuestos) mostrando la fuerza de carga, la fuerza de prensión y la posición a medida que los sujetos elevaban tres objetos de peso diferente (de 200, 400 y 800 g). La fuerza de prensión aumenta en proporción al peso del objeto. Esto se lleva a cabo escalando un perfil de fuerza previamente programado. (Obsérvese que los perfiles tienen la misma forma pero diferentes amplitudes.)

C. Cuando el peso es mayor del esperado el sujeto responde al deslizamiento del objeto. Después de haberle presentado en varios ensayos un objeto de 400 g **(líneas discontinuas)**, se le dio un objeto de 800 g **(líneas continuas)**. En cada ensayo con el objeto de 400 gramos aparece una salva de potenciales de acción en el axón aferente debidos a la activación de un corpúsculo de Paccini, que desencadena la fase de sujeción en la que la fuerza de prensión es constante. Cuando se presenta el objeto de 800 g, la ausencia de la salva de respuesta, debida al deslizamiento, desencadena un aumento lento de la fuerza que termina cuando empieza el movimiento (la elevación).

La representación de este plan de movimiento se denomina *programa motor*. El programa motor especifica las características espaciales del movimiento y los ángulos a través de los cuales se moverán las articulaciones. Esto se conoce como *cinemática del movimiento*. El programa debe especificar también las fuerzas necesarias para rotar las articulaciones (par motor) a fin de producir el movimiento deseado. Esto se conoce como *dinámica del movimiento*.

Los programas motores no sólo especifican las características cinemáticas y dinámicas del movimiento, sino que también le dicen al sistema nervioso cómo responder

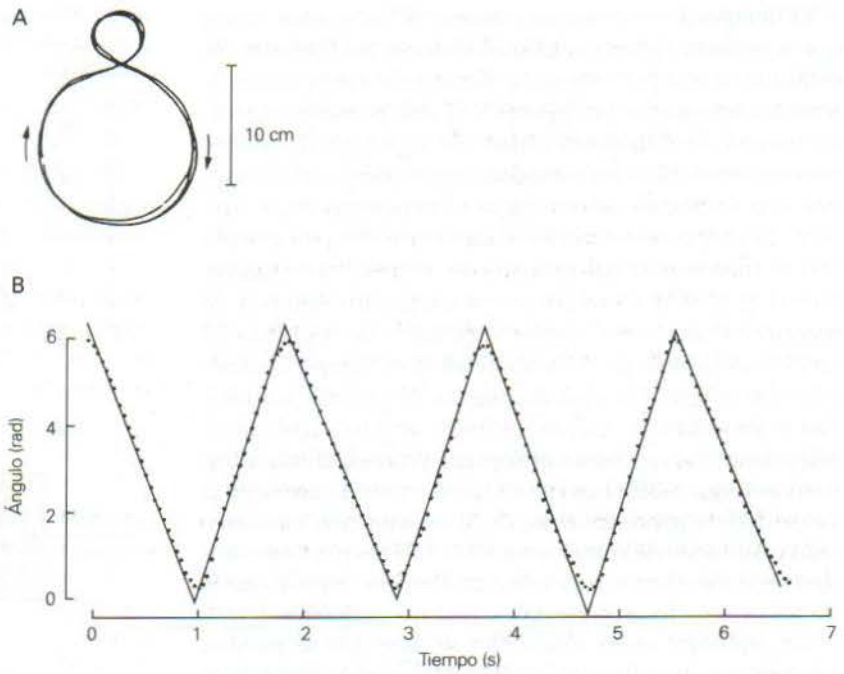


Figura 33-7. Los movimientos complejos se componen de segmentos discretos. (Lacquaniti, Terzuolo y Viviani, 1983.)

A. Número 8 trazado por un sujeto.

B. El movimiento continuo de dibujar un ocho consiste en aumentos y disminuciones del movimiento angular de la mano. Estos cambios del movimiento angular ocurren con intervalos regulares durante los cuales la mano describe aproximadamente ángulos iguales, una característica denominada *isogonia*. La duración de cada movimiento de la mano es aproximadamente igual, independientemente de la longitud de la trayectoria de la mano, una característica llamada *isocronia*. Los estudios de otros movimientos más complejos, como los realizados al hacer garabatos de forma continua, muestran una segmentación similar. Estos estudios revelan también una relación sistemática entre la velocidad del movimiento de la mano y el grado de curvatura de la trayectoria de la mano: la velocidad varía como una función continua de la curvatura elevada a la potencia 2/3. Esta ley de la potencia 2/3 gobierna prácticamente todos los movimientos y expresa la lentificación obligatoria de la mano durante los segmentos de movimiento más curvos y la aceleración durante los rectos.

a ciertos patrones de información sensitiva. Al levantar un objeto entre el pulgar y el índice, ajustamos la fuerza de pinza y la aceleración de nuestra mano de acuerdo con lo resbaladizo y pesado que esperamos sea el objeto, empleando el control anticipador. Si la activación de los receptores cutáneos indica que se está resbalando, nuestra fuerza de prensión aumenta de forma inmediata a través de un circuito medular. Se dice que este circuito «está regulado» durante la elevación, y que no se genera esta respuesta si se estimulan los mismos receptores cuando la mano está en reposo (Fig. 33-6).

El sistema nervioso descompone acciones complejas en movimientos elementales que tienen características espaciales y temporales muy estereotipadas. Por ejemplo, el movimiento aparentemente continuo de dibujar un ocho consiste en segmentos diferenciados de movimiento de duración constante, con independencia de su tamaño (Fig. 33-7). Los elementos espaciotemporales simples de un movimiento se denominan *elementos primitivos del movimiento* o *esquemas de movimiento*. Como las líneas, óvalos o cuadrados de los programas gráficos de ordenador, los elementos primitivos del movimiento se pueden escalar en tamaño o en el tiempo. Se piensa que las representaciones nerviosas de las acciones complejas, como la prensión, la escritura, la mecanografía o el dibujo son conjuntos almacenados de estos elementos espaciotemporales simples.

El tiempo de reacción varía con la cantidad de información procesada

El tiempo de reacción, el intervalo que transcurre entre la presentación de un estímulo y la iniciación de una respuesta voluntaria, es una indicación de la cantidad de procesamiento nervioso que tiene lugar entre un estímulo y la respuesta. Los tiempos de reacción varían también según diversos factores, como la distancia de conducción nerviosa y la modalidad del estímulo.

Los tiempos de reacción voluntaria son significativamente más prolongados que las latencias de las respuestas desencadenadas por estímulos compatibles. Por ejemplo, los tiempos de reacción de las respuestas voluntarias a estímulos propioceptivos varían entre 80 y 120 ms. Por el contrario, la latencia más corta de una respuesta monosináptica a estiramientos musculares comparables es sólo de alrededor de 40 ms. El tiempo más prolongado para la respuesta voluntaria es el resultado de las sinapsis adicionales interpuestas entre la entrada aferente y la salida motora. Así, las reacciones a estímulos visuales requieren todavía más tiempo (150 a 180 ms) por el mayor número de relevos sinápticos de la retina. Desgraciadamente, no se puede calcular el número de sinapsis que participan en el desencadenamiento a partir del tiempo de reacción porque el tiempo de la suma de las sinapsis es muy variable.

El tiempo de reacción es mínimo si los sujetos saben qué respuesta deben realizar cuando se les presenta un estímulo, y está prolongado si tienen que elegir entre diferentes respuestas, por ejemplo, si se le presenta al individuo una señal de entre varias que significan diferentes movimientos. El tiempo añadido necesario para seleccionar una respuesta determinada se denomina *efecto elección*. El tiempo de reacción aumenta sistemáticamente con el incremento del número de alternativas disponibles (Fig. 33-8A). Para tareas complejas, los tiempos de reacción oscilan entre medio segundo y un segundo. El análisis del efecto de la elección sobre el tiempo de reacción dio origen a la idea de que las respuestas voluntarias se procesan por etapas, incluido un paso en el que se selecciona una respuesta apropiada entre distintas alternativas (Fig. 36-8B). Los esfuerzos de cuantificación de la velocidad de procesamiento de la información han arrojado resultados de retrasos de 100 a 150 ms por cada unidad de información, una velocidad mucho menor que la de los ordenadores personales, incluso pequeños.

Sin embargo, en la actualidad se sabe que se pueden procesar en paralelo múltiples estímulos y respuestas (Recuadro 33-1). El procesamiento paralelo supera la lentitud del procesamiento nervioso en serie. El aprendizaje mejora continuamente la eficiencia de este procesamiento paralelo.

Los movimientos voluntarios renuncian a la velocidad en beneficio de la precisión

En el decenio de 1890-1900, el psicólogo Robert Woodworth demostró que los movimientos rápidos son menos precisos que los lentos. Esto se debe en parte a que los movimientos rápidos dejan menos tiempo para las correcciones por retroacción. De hecho, los movimientos más rápidos son más cortos que el propio tiempo de reacción. Pero la falta de tiempo para la corrección no explica por completo por qué los movimientos rápidos son menos precisos y más variables que los lentos; los movimientos más rápidos se realizan sin retroacción visual y son más variables tanto en su magnitud como en su velocidad.

Varios factores contribuyen al aumento de la variabilidad con la velocidad. Uno de ellos es el reclutamiento de más neuronas motoras para producir incrementos rápidos de la fuerza, porque la excitabilidad de las neuronas motoras está sometida a variaciones aleatorias. Veremos en el capítulo siguiente que se produce un incremento constante de la fuerza por cifras progresivamente menores de neuronas motoras. Por lo tanto, a medida que aumenta la fuerza, las fluctuaciones en el número de neuronas motoras se traducen en fluctuaciones proporcionalmente mayores de la fuerza y, en consecuencia, de la velocidad. Esta relación proporcional se mantiene a lo largo de la mayor parte de la amplitud de la fuerza contráctil y se corresponde con un aumento proporcional de la variabilidad que se produce con la velocidad del mo-

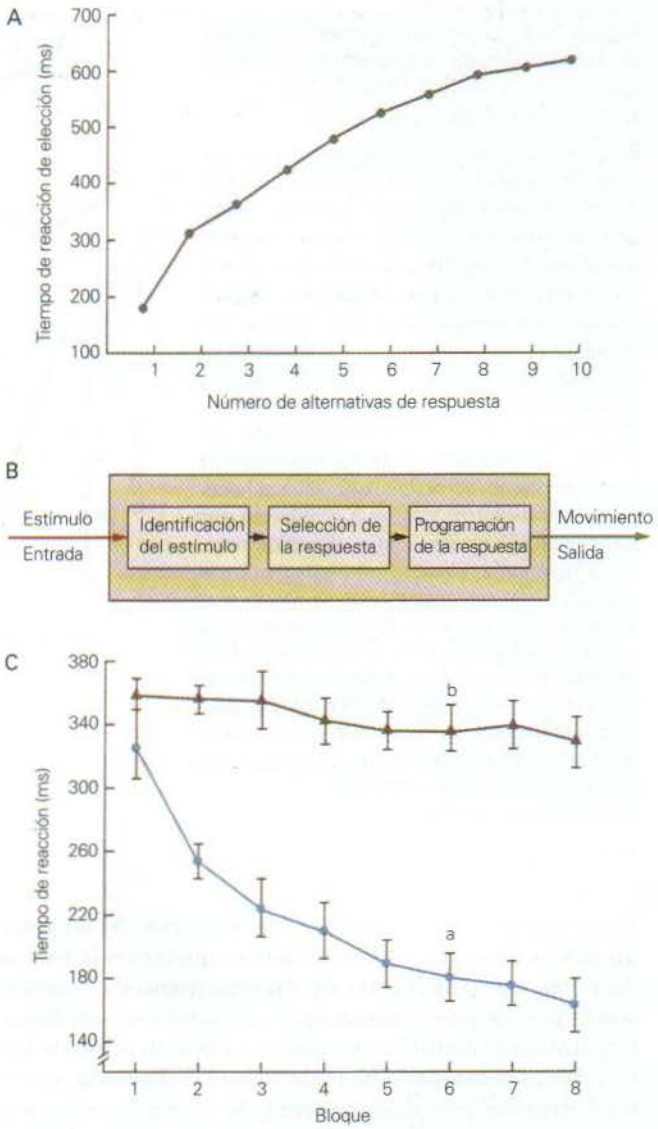


Figura 33-8. El tiempo de reacción aumenta con la elección y disminuye con el aprendizaje.

A. El tiempo de reacción aumenta de forma no lineal según el número de alternativas de respuesta de que dispone el sujeto.

B. En este modelo, pasado de moda pero todavía útil, de procesamiento de la información, se interponen tres etapas entre la presentación del estímulo y la respuesta motora: identificación del estímulo, elección de la respuesta al estímulo y programación de la respuesta escogida.

C. El tiempo de reacción disminuye con el aprendizaje a medida que los estímulos se vuelven predecibles. En la gráfica, cada bloque representa 10 repeticiones de una secuencia de 10 ensayos. En cada ensayo aparecía una luz en uno de los cuatro lugares y se instruía a los sujetos para que pulsaran un interruptor debajo de la luz. Para un grupo de sujetos (**a**) se repitió la misma secuencia de 10 ensayos en un solo bloque; el tiempo de reacción de este grupo disminuyó considerablemente. En el otro grupo (**b**) la posición de la luz era aleatoria en cada ensayo; en este grupo no se produjo un descenso significativo del tiempo de reacción.

vimiento (Fig. 33-10) y la distancia del objetivo. La pendiente del equilibrio entre la velocidad y la precisión se muestra en la Figura 33-10 y es análoga a la ley de Weber-Fechner, que caracteriza a las discriminaciones sensitivas.

También hay variabilidad porque los sujetos a veces no están seguros de las fuerzas y cargas necesarias para oponerse al movimiento. Esta incertidumbre, sin embargo, disminuye con la práctica, de forma que aumentan la precisión y la velocidad del movimiento. Por ejemplo, un mono al que se entrena para coger una palanca y moverla hacia una serie de objetivos aprende a anticipar las fuerzas de oposición y a programar sus movimientos de forma precisa antes de iniciar un movimiento. Con el tiempo, las trayectorias del movimiento hacia cada objetivo se vuelven más rectas y menos variables (Fig. 33-11).

En los deportes de competición y en otras tareas que requieren destreza el cerebro termina por tener en cuenta incluso sutiles variaciones de la postura, las cargas externas y otros factores que pueden influir en la trayectoria del movimiento. Los tiradores de pistola expertos ilustran bellamente este principio, logrando una gran precisión al sincronizar las acciones del gatillo con sus temblores involuntarios. Sólo los principiantes intentan inmovilizarse cuando aprietan el gatillo.

Los sistemas motores están organizados jerárquicamente

La médula espinal, el tronco encefálico y el prosencéfalo contienen circuitos motores sucesivamente más complejos

Los sistemas motores pueden realizar muchas tareas motoras diferentes —reflejas, rítmicas y voluntarias— con velocidad y precisión debido a dos características de su organización funcional. Primero, el procesamiento de las aferencias sensitivas y de las órdenes a las neuronas motoras y músculos está distribuido en áreas de la médula espinal, el tronco encefálico y el prosencéfalo interconectadas jerárquicamente. Cada nivel posee circuitos que pueden, por sus conexiones de entrada y salida, organizar y regular respuestas motoras complejas. Segundo, la información sensitiva relacionada con el movimiento es procesada en diferentes sistemas que operan en paralelo. La organización jerárquica de los sistemas motores se muestra en la Figura 33-12.

La médula espinal es el nivel inferior de esta organización jerárquica. Contiene los circuitos neuronales que median diversos reflejos y automatismos rítmicos como la locomoción y el rascado. En el tronco encefálico están localizados circuitos similares que gobiernan los movimientos reflejos de la cara y la boca. El circuito nervioso más simple es monosináptico; comprende sólo la neurona sensitiva primaria y la neurona motora. Sin embargo, la mayoría de los reflejos están mediados por circuitos polisinápticos, en los que entre la neurona sensitiva primaria y la neurona motora hay interpuestas una o más interneuronas.

Las interneuronas y las neuronas motoras reciben también aferencias de axones que descienden de los centros superiores. Estas señales supramedulares pueden modificar las respuestas reflejas a los estímulos periféricos, facilitando o inhibiendo diferentes poblaciones de interneuronas. También coordinan acciones motoras a través de esas interneuronas. Por ejemplo, cuando flexionamos una articulación las órdenes descendentes que impulsan al músculo flexor también inhiben al músculo extensor que se le opone a través de la misma interneurona inhibidora que se activa durante el reflejo miotático. Sin embargo, todas las órdenes motoras terminan por converger sobre las neuronas motoras, cuyos axones abandonan la médula espinal o el tronco encefálico para inervar los músculos esqueléticos. Así, en palabras de Sherrington, las neuronas motoras son la «vía final común» de toda acción motora.

El siguiente nivel de la jerarquía motora está en el tronco del encéfalo. Dos sistemas de neuronas del tronco encefálico, el medial y el lateral, reciben aferencias de la corteza cerebral y los núcleos subcorticales, y se proyectan hacia la médula espinal. Los *sistemas descendentes mediales* del tronco encefálico contribuyen al control de la postura, integrando información visual, vestibular y somatosensitiva. Los *sistemas descendentes laterales* controlan los músculos más distales y por lo tanto son importantes para los movimientos dirigidos a objetivos, en particular del brazo y de la mano. Otros circuitos del tronco encefálico controlan los movimientos de los ojos y de la cabeza.

La corteza es el nivel más alto del control motor. La corteza motora primaria y varias áreas premotoras se proyectan directamente hacia la médula espinal a través del fascículo corticoespinal, y también regulan los haces motores que se originan en el tronco encefálico. Las áreas premotoras son importantes para coordinar y planificar secuencias complejas de movimiento. Reciben información de las cortezas asociativas parietal posterior y prefrontal (véase Capítulo 19) y se proyectan hacia la corteza motora primaria, así como a la médula espinal.

La variedad de circuitos de reflejos en la médula espinal y en el tronco encefálico simplifica las instrucciones que la corteza debe enviar a niveles inferiores. Facilitando algunos circuitos e inhibiendo otros, los niveles superiores pueden permitir que las aferencias sensitivas en los niveles inferiores gobiernen los detalles temporales de un movimiento en evolución. La cronología de la activación de los músculos agonistas y antagonistas es intrínseca al circuito medular y por lo tanto las propias señales descendentes no necesitan una sincronización tan precisa. Los patrones de coordinación de los circuitos medulares son relativamente estereotipados. Un gato con su médula cervical seccionada puede, si se le propor-

Recuadro 33-1. Procesamiento paralelo en el movimiento

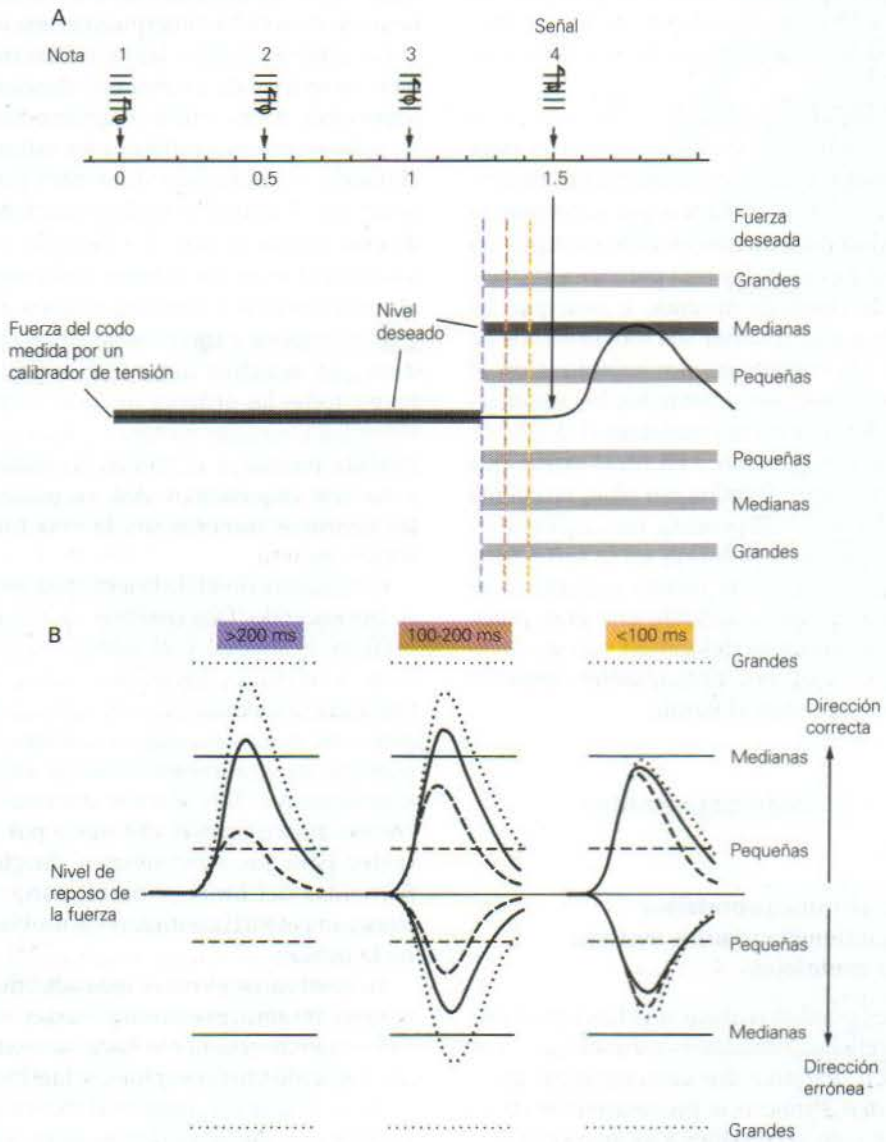


Figura 33-9

A. El modelo de la respuesta sincronizada. En cada ensayo se presentan a un sujeto cuatro notas de tono progresivamente más alto con intervalos de 0.5 segundos. Se instruye al sujeto, cuyo brazo está inmovilizado, para que produzca un pulso de fuerza en el codo, (una breve flexión o extensión isométrica) sincronizada con la cuarta nota. También se le dice al sujeto que intente igualar el pulso de fuerza máximo con un nivel especificado, en un momento impredecible entre el tercero y el cuarto tono, pero sin corregir la respuesta si no ha sido capaz de alcanzar el nivel deseado. Existían tres posibles niveles deseados: tres hacia arriba (flexión) y tres hacia abajo (extensión).

B. Trayectorias de la fuerza promedio de las respuestas. Los trazados de la **izquierda** son para respuestas iniciadas 200 ms o más después de especificar la fuerza deseada. Estas respuestas estaban totalmente preprogramadas antes de la ejecución. Las formas de las trayectorias son muy estereotipadas y son proporcionadas a la amplitud buscada, ninguna de las respuestas se produce en dirección errónea. Los trazados de la derecha son para las respuestas iniciadas de 0-100 ms después de la presentación del objetivo, es decir, antes de que pudiera procesarse la información sobre la magnitud o la extensión del movimiento. La mitad son en la dirección correcta y la otra mitad en direcciones equivocadas. Sin embargo, las formas de estas trayectorias por defecto son similares a las respuestas totalmente preprogramadas y sus amplitudes se agrupan en torno al centro de la amplitud. Los trazados del centro son para las respuestas iniciadas entre 100-200 ms después de la presentación del objetivo. Las respuestas en la dirección correcta empiezan a presentar cierta escala: las respuestas a fuerzas deseadas de amplitud pequeña o grande son menores o mayores que las respuestas al objetivo medio. Sin embargo, un segundo punto que tiene interés es que esta escala es igual de evidente en las respuestas correctas que en las erróneas. Esto demuestra que la amplitud y la dirección se especifican de forma independiente. (Tomado de Hening y cols, 1988.)

¿Cuánto tiempo tarda en especificarse por completo un programa motor? La respuesta depende de si se especifican parámetros individuales en etapas sucesivas de procesamiento o por vías paralelas. Esta cuestión fue abordada por primera vez por David Rosenbaum en un experimento para determinar si el retraso en el tiempo de reacción de elección se puede acortar facilitando a los individuos información respecto a la respuesta esperada.

En este experimento las elecciones de que disponían los sujetos era qué mano mover, en qué dirección y a qué distancia. Como cabía esperar, el tiempo de reacción es más largo cuando no se da a los individuos ninguna información previa y se acorta a medida que se proporciona más información. Esto indica que el cerebro puede programar características concretas de un movimiento antes de ejecutarlo.

Sin embargo, estos experimentos no abordan la cuestión de si se pueden programar características individuales de un movimiento por vías separadas pero paralelas mientras la acción está en marcha. ¿Pueden los sujetos iniciar una respuesta antes de que estén especificadas por completo sus características, es decir, pueden adoptar estrategias diferentes cuando no es seguro uno u otro parámetro? Para determinar si la extensión y la dirección de un movimiento se pueden programar en vías separadas pero paralelas y cuánto tiempo se requiere para programar estas características, es necesario examinar cómo varían las respuestas en función del tiempo disponible para especificar una determinada característica. Esto se hizo empleando el *modelo de la respuesta sincronizada* (Fig. 33-9A). Se entrenó a los sujetos para iniciar una respuesta simple en sincronía con un estímulo auditivo predecible (como ocurre en la danza). También se les daban indicios visuales sobre la amplitud y la dirección de cada respuesta. El entrenamiento de los sujetos al empezar su respuesta con el estímulo auditivo aseguraba que el estímulo visual no iniciaba la respuesta sino que sólo aportaba información visual sobre la amplitud y la dirección.

La influencia del tiempo de procesamiento sobre las características de la trayectoria se estudió variando sistemáticamente el tiempo entre la presentación de la información sobre la amplitud esperada, y la dirección del movimiento y el inicio de éste. Cuando los sujetos tienen que actuar antes de saber qué respuesta deben dar establecen *valores por defecto* de la amplitud y la duración basados en sus expectativas. Cuando dos direcciones son igualmente probables, las respuestas se distribuyen equitativamente en ambas direcciones. Después de la presentación de indicios visuales y el procesamiento de la información sobre la magnitud y la dirección del movimiento, las especificaciones se producen a lo largo de unos 200 ms. Es interesante que la amplitud se especifica progresivamente para los movimientos tanto en la dirección correcta como en la equivocada. Por lo tanto, las especificaciones sobre la magnitud y la dirección del movimiento se procesan en paralelo. Dado que los perfiles de velocidad en forma de campana, la rectitud y el tiempo de movimiento son iguales en las respuestas por defecto, las respuestas parcialmente especificadas y las respuestas totalmente especificadas (Fig. 33-9B), estos movimientos no se ajustan de forma sustancial durante su ejecución. Se han obtenido resultados similares para los movimientos de la mano en el espacio.

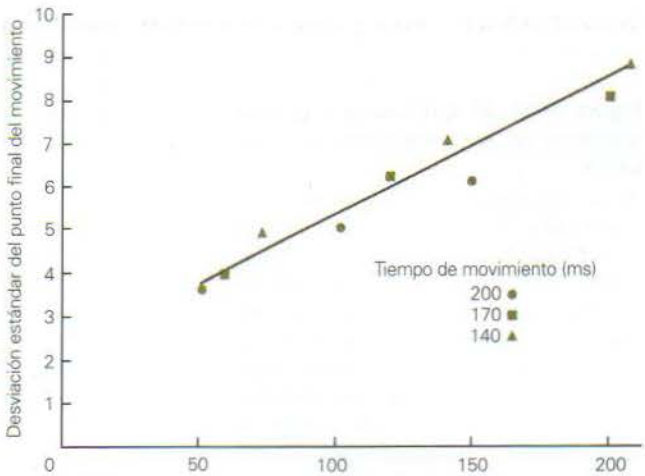


Figura 33-10. La precisión del movimiento varía en proporción directa a la velocidad del movimiento. Los sujetos tenían una aguja y debían tomar una línea recta situada perpendicular a la dirección en la que movían la aguja. Los sujetos no podían ver su mano y por lo tanto no les era posible corregir el movimiento. La variabilidad en la dirección de los movimientos del brazo de los sujetos se presenta aquí como desviación estándar de la magnitud del movimiento respecto a la velocidad media (para tres tiempos diferentes de movimiento). La variabilidad del movimiento aumenta en proporción a la velocidad y, por lo tanto, según la fuerza que genera el movimiento. (Tomado de Schmidt y cols., 1979.)

ciona apoyo al cuerpo, caminar sobre una cinta sin fin en movimiento y sortear un obstáculo con su pata después de golpearlo. Pero el gato medulotomizado no puede levantar su pata delantera *antes* del impacto con un obstáculo, como hace el animal intacto, porque este movimiento requiere el control de las extremidades empleando información visual. Este control anticipador requiere, a su vez, la intervención de la corteza motora para suprimir el circuito oscilante que coordina los pasos normales.

El cerebelo y los ganglios basales influyen en los sistemas motores cortical y del tronco encefálico

Además de los tres niveles jerárquicos —médula espinal, tronco encefálico y corteza— otras dos partes del encéfalo regulan también la planificación y la ejecución del movimiento. El cerebelo y los ganglios basales proporcionan circuitos de retroacción que regulan las áreas motoras corticales y del tronco encefálico: reciben aferencias de diferentes áreas de la corteza y se proyectan a áreas motoras de la corteza a través del tálamo. Los circuitos en bucle de estas dos estructuras fluyen a través de áreas separadas del tálamo y a diferentes áreas corticales. De forma similar, también las aferencias que reciben de la corteza son independientes. El cerebelo y los ganglios basales no envían aferencias importantes a la médula espinal, pero sí actúan de forma directa sobre las neuronas motoras del tronco encefálico.

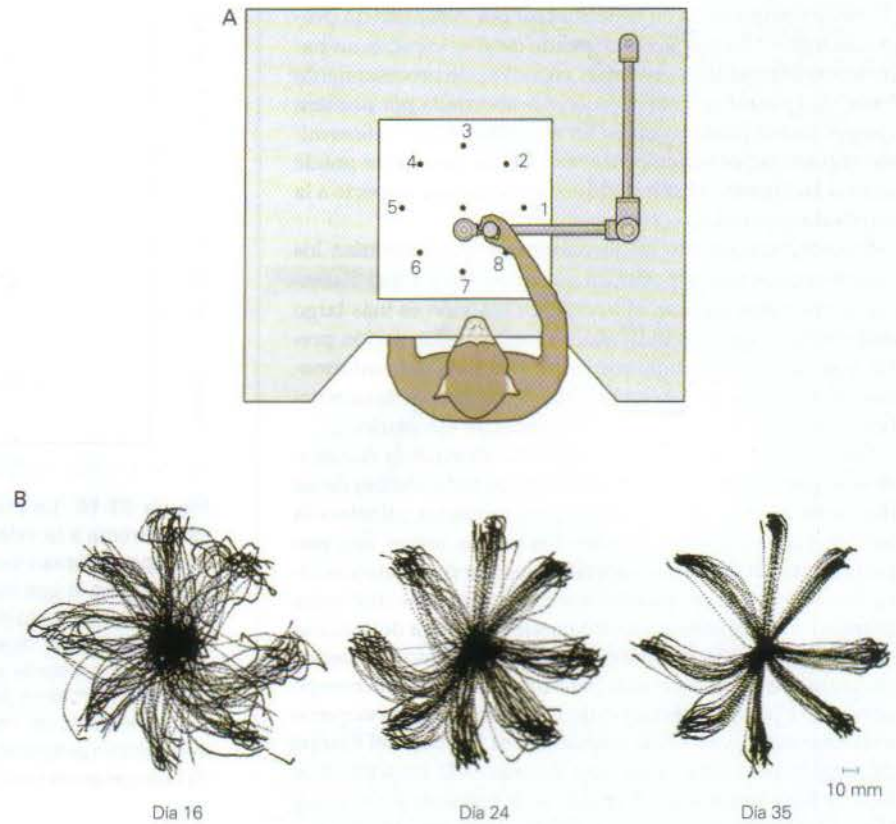


Figura 33-11. El aprendizaje mejora la precisión de los movimientos de alcance.

A. Se hizo que un mono se sentara ante una mesa y moviera una palanca situada en el extremo de un manipulador (empezando desde la posición que se muestra) por la superficie, para alcanzar objetivos dispuestos en círculo (numerados del 1 al 8). Se pidió al mono que moviera la palanca desde el centro a cualquiera de los objetivos que se iluminara, cubriendo el objetivo con una círculo de plexiglás situado en el extremo del manipulador.

B. Los registros de las trayectorias realizadas por el mono se muestran en etapas sucesivas del entrenamiento. Las trayectorias se vuelven más rectas con la práctica, y el aumento de la precisión se refleja por la menor dispersión (variabilidad) de las trayectorias. (La curvatura persistente a los objetivos 4, 5 y 6 es el resultado de limitaciones mecánicas del aparato.)

Aunque todavía no está clara la contribución exacta del cerebelo y los ganglios basales a la acción motora, ambos son necesarios para la realización de los movimientos y para el mantenimiento de la postura con suavidad. La lesión de cualquiera de esas estructuras tiene efectos clínicos importantes. Las enfermedades degenerativas de los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson o el corea de Huntington, producen movimientos involuntarios, alteraciones de la postura y, como han demostrado estudios recientes, importantes alteraciones en el procesamiento cognitivo. Así, se involucra cada vez más a los ganglios basales en la motivación y en las selecciones de planes conductuales adaptativos (Capítulo 43). La lesión del cerebelo por lesiones vasculares y por determinados procesos degenerativos hereditarios produce ataxia cerebelosa, una pérdida característica de la coordinación y precisión del movimiento de las extremidades. Los circuitos cerebelosos participan en la sincronización y coordinación de los movimientos en ejecución, así como en el aprendizaje de habilidades motoras (Capítulo 42).

Las lesiones de las vías motoras producen signos positivos y negativos

El neurólogo decimonónico John Hughlings Jackson, cuyas observaciones clínicas tuvieron tanta importancia en la comprensión de las diferentes regiones de la corteza (Capítulo 19), fue también el primero en darse cuenta de que las lesiones del sistema nervioso producen tanto signos negativos como positivos. Los signos negativos son el reflejo de la pérdida de ciertas capacidades controladas en condiciones normales por el sistema lesionado, por ejemplo, la pérdida de fuerza. Los signos positivos, llamados también *fenómenos de liberación*, son respuestas anormales y estereotipadas que se explican por la pérdida de la inhibición tónica de los circuitos neuronales que median una conducta. Cuando se desconecta en el gato el control cerebral sobre el tronco del encéfalo, los movimientos habituales de la cabeza y del cuello originan reflejos posturales que no se producen en el animal intacto.

En los seres humanos, las lesiones que interrumpen las vías descendentes desde la corteza o el tronco encefálico causan debilidad de los movimientos voluntarios (un signo negativo) y al mismo tiempo, un aumento del tono muscular, una característica esencial del cuadro clínico de la *espasticidad*. En esta situación, como en la rigidez de descerebración, los reflejos miotáticos son anormalmente activos. A menudo, los médicos tienen que diferenciar si la debilidad de un paciente procede de una enfermedad que afecta a los sistemas que descienden de la corteza y el tronco encefálico hasta las neuronas motoras o de una enfermedad que afecta a las neuronas motoras o sus axones. Aunque ambos trastornos producen debilidad disminuyendo la aferencia nerviosa al músculo, se distinguen por tres diferencias importantes. Primero, las enfermedades que afectan a las vías descendentes provo-

can espasticidad, mientras que las que afectan a las neuronas motoras no lo hacen. Segundo, las enfermedades que afectan directamente a las neuronas motoras producen atrofia por desnervación y disminución del volumen del músculo, sin que esto ocurra en las lesiones de las vías descendentes. Tercero, el daño en los sistemas descendentes tiende a tener una distribución más amplia en los músculos de las extremidades o la cara y a menudo afecta a grandes grupos de músculos, por ejemplo los flexores. Por el contrario, la degeneración de grupos localizados de neuronas tiende a afectar a músculos de forma desigual, e incluso puede limitarse a un solo músculo. Las lesiones de los nervios provocan una debilidad que refleja la distribución conocida de cada nervio.

Consideraremos ahora la organización de los tres niveles de la jerarquía motora —la médula espinal, el tronco encefálico y la corteza cerebral— y cómo controlan los músculos proximales y distales.

Las neuronas medulares ejecutan el movimiento

Las fibras aferentes primarias procedentes de receptores cutáneos y periféricos profundos (Capítulo 22) se ramifican profusamente antes de terminar en las diversas láminas de la sustancia gris de la médula espinal, donde establecen conexiones con cuatro tipos de neuronas: 1) interneuronas locales, cuyos axones están confinados al mismo segmento medular o a segmentos vecinos; 2) neuronas propiomedulares, cuyos axones terminales alcanzan segmentos medulares distantes; 3) neuronas de proyección, cuyos axones ascienden a centros cerebrales superiores; y 4) neuronas motoras, cuyos axones abandonan el sistema nervioso central para inervar los músculos. Trataremos primero las neuronas motoras y después las interneuronas y las neuronas propiomedulares, de importancia en el control motor.

Los cuerpos celulares de las neuronas motoras que inervan los músculos individuales están agrupados en cúmulos de neuronas motoras, o *núcleos motores*, que forman columnas longitudinales que se extienden entre uno y cuatro segmentos medulares. La organización espacial de los diferentes núcleos motores sigue una *regla proximal-distal*. De acuerdo con esta regla, los núcleos motores que inervan los músculos más proximales están en situación más medial en el seno de la médula espinal, mientras que los de los músculos más distales están en localizaciones progresivamente más laterales. Así, en el caso del brazo, los núcleos motores que inervan los músculos axiales, de la cintura escapular, el codo, la muñeca y los dedos están alineados desde localizaciones más mediales a más laterales (Fig. 33-13). La separación de las neuronas motoras que inervan los músculos axiales y proximales de las que inervan los músculos distales se mantiene a lo largo de toda la médula.

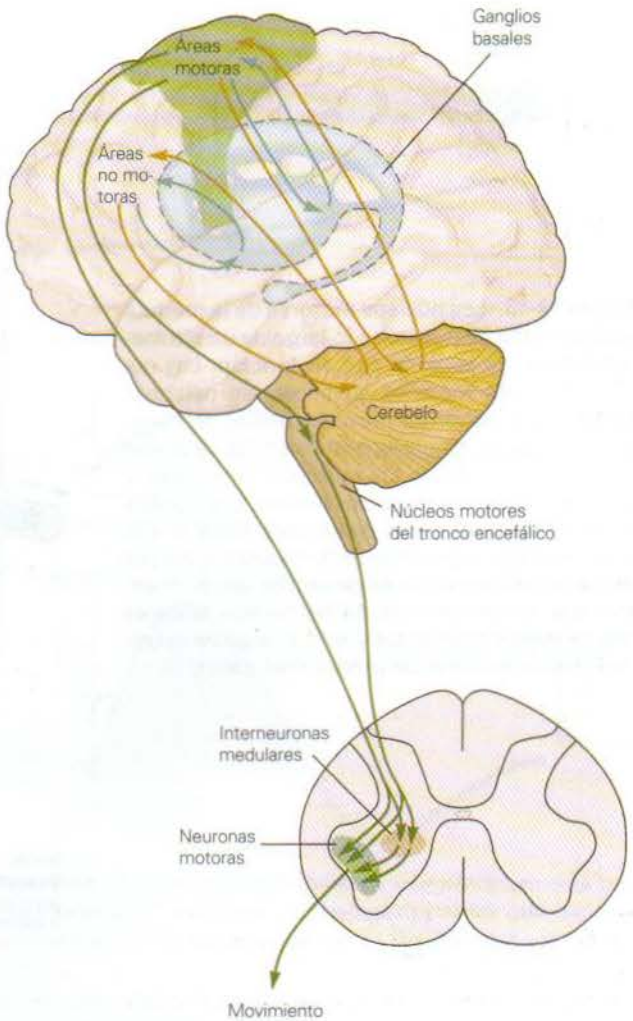


Figura 33-12. Los sistemas motores tienen tres niveles de control —la médula espinal, el tronco encefálico y el prosencéfalo— organizados tanto en serie como en paralelo. Las áreas motoras de la corteza cerebral pueden influir en la médula espinal tanto directamente como a través de los sistemas descendentes del tronco encefálico. Los tres niveles de los sistemas motores reciben aferencias sensitivas y también están sometidos a la influencia de dos sistemas subcorticales independientes: los ganglios basales y el cerebelo. (Los ganglios basales y el cerebelo actúan sobre la corteza cerebral a través de núcleos de relevo situados en el tálamo, que se omiten del diagrama en aras a la claridad.)

La especialización funcional de los núcleos motores mediales y laterales también se refleja en la organización de las interneuronas locales de la médula espinal. Las interneuronas de las partes más mediales de la zona intermedia de la médula espinal se proyectan hacia los núcleos motores mediales que inervan los músculos de la cintura homolateral, mientras que las más laterales establecen sinapsis con las neuronas motoras que inervan los músculos homolaterales más distales (Fig. 33-13).

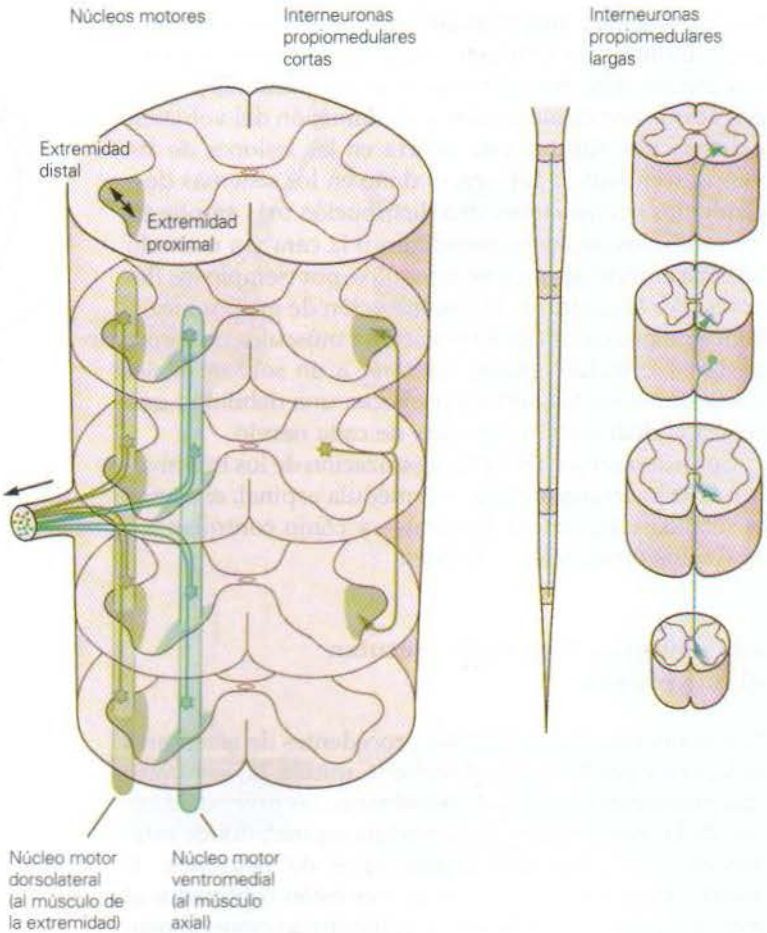


Figura 33-13. Los núcleos motores de la médula espinal están dispuestos a lo largo de un eje medial lateral de acuerdo con su función. Los núcleos motores mediales contienen las neuronas motoras que inervan los músculos axiales del cuello y la espalda; en los núcleos laterales, las neuronas más mediales inervan los músculos proximales y las más laterales los músculos distales. Los núcleos motores mediales están conectados entre sí a lo largo de varios segmentos de la médula espinal por neuronas propiomedulares de axones largos, mientras que la interconexión de los núcleos laterales abarca menos segmentos y está a cargo de neuronas propiomedulares de axones más cortos.

Los axones de las neuronas propiomedulares discurren hacia arriba y hacia abajo por la sustancia blanca de la médula espinal y terminan sobre las interneuronas y las neuronas motoras localizadas a varios segmentos de distancia de los cuerpos celulares (Fig. 33-13). Los axones de las neuronas propiomedulares mediales siguen un curso en los cordones ventral y medial. Poseen axones largos que se ramifican extensamente; algunos axones se extienden por toda la longitud de la médula espinal para coordinar los movimientos del cuello y de la pelvis. Esta organización permite una coordinación fácil para los ajustes posturales de los músculos axiales, inervados desde muchos segmentos medulares.

Las neuronas propiomedulares situadas más lateralmente conectan menos segmentos medulares y sus terminaciones son menos difusas. Esto explica la mayor independencia de acción de los músculos más distales, permitiendo una mayor variedad de patrones de activación muscular. Aunque los músculos del hombro y del codo se emplean para dirigir la mano hacia objetos en diferentes direcciones, los movimientos del hombro y del codo son más estereotipados y menos variados que los de la muñeca y el codo. El control de los dedos requiere un mayor grado de diferenciación. Incluso los movimientos de un solo dedo requieren la contracción coordinada y diferenciada de muchos músculos diferentes (Capítulo 38).

El tronco encefálico regula la acción de los circuitos motores medulares

El tronco encefálico contiene, además de los núcleos motores que regulan los músculos faciales, muchos grupos de neuronas que se proyectan hacia la sustancia gris de la médula espinal. Estas proyecciones fueron clasificadas por Hans Kuypers, un neuroanatomista holandés, en dos sistemas principales: los sistemas medial y lateral del tronco encefálico.

Las vías mediales brindan el sistema de control postural básico sobre el cual las áreas motoras corticales pueden organizar un sistema de movimiento más diferencia-

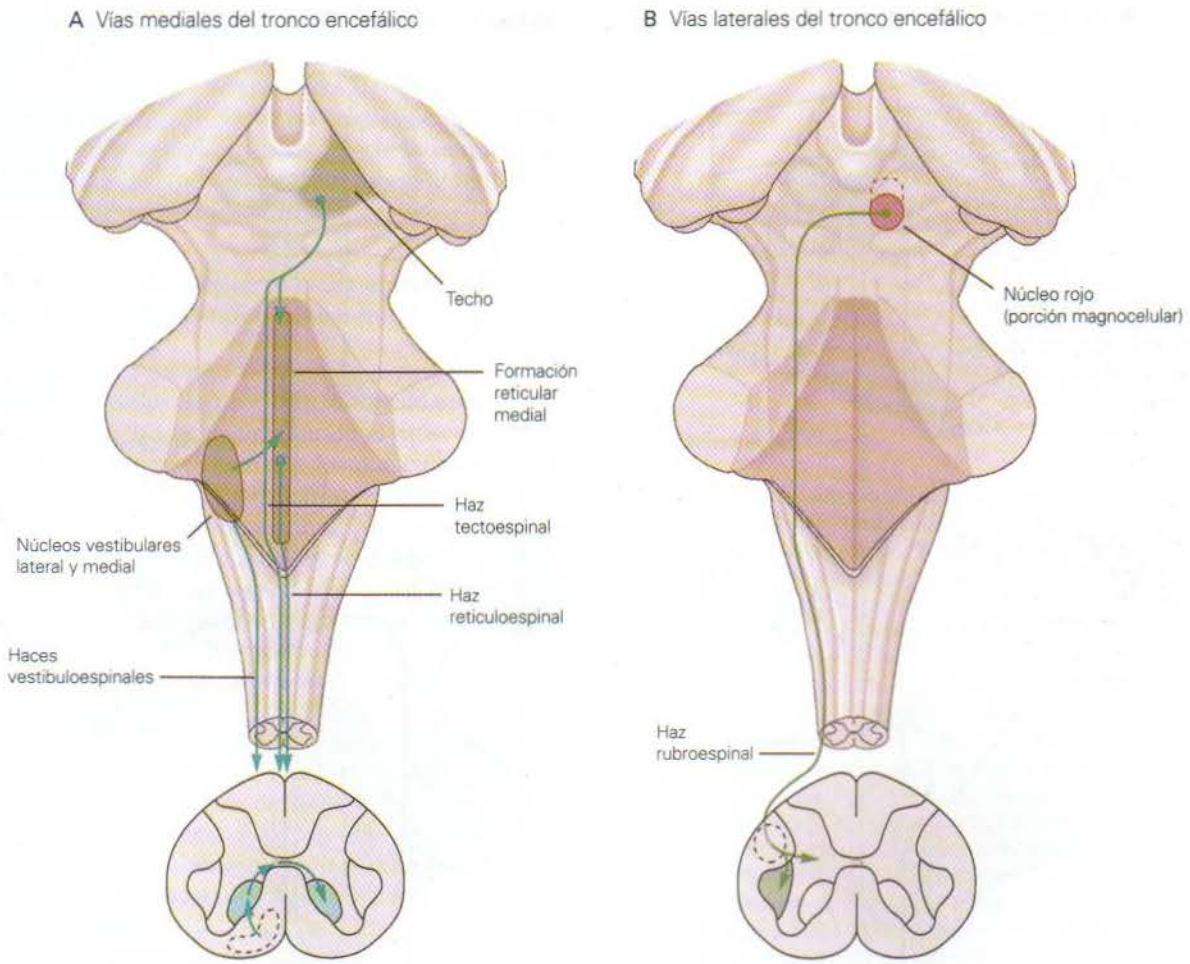


Figura 33-14. Las vías descendentes mediales y laterales del tronco del encéfalo controlan diferentes grupos de neuronas y distintos grupos de músculos.

A. Los principales componentes de las vías mediales son los haces reticuloespinal, vestibuloespinal medial y lateral, y tectoespinal, que descienden por el cordón ventral. Estos haces terminan en el área ventromedial de la sustancia gris espinal.

B. La principal vía lateral es el haz rubroespinal, que se origina en la porción magnocelular del núcleo rojo. El haz rubroespinal desciende por el cordón dorsolateral contralateral y termina en el área dorsolateral de la sustancia gris medular.

do. Son filogenéticamente el componente más antiguo de los sistemas motores descendentes y consisten en tres vías principales: los fascículos vestibuloespinal (medial y lateral), reticuloespinal (medial y lateral) y tectoespinal. Estas vías descienden por los cordones ventrales homolaterales de la médula y terminan predominantemente en las interneuronas y las neuronas propiomedulares largas en la parte ventromedial de la zona intermedia (Figura 33-14A), influyendo en las neuronas motoras que inervan los músculos axiales y proximales. También terminan directamente en algunas neuronas motoras, en particular las del grupo celular medial que inervan los músculos axiales. La extensa zona de terminación de los axones individuales es importante para distribuir el control de los diversos núcleos motores relacionados desde el punto de vista funcional.

Las vías laterales del tronco encefálico se ocupan básicamente de los movimientos de las extremidades orientados a una finalidad, como alcanzar y manipular; terminan sobre las interneuronas de la parte dorsolateral de la sustancia gris medular y así influyen en las neuronas motoras que controlan los músculos distales de las extremidades. La vía lateral descendente más importante procedente del tronco encefálico es el *haz rubroespinal*, que se origina en la porción magnocelular del núcleo rojo mesencefálico. Las fibras rubroespinales descienden a través del bulbo raquídeo a la parte dorsal del cordón lateral de la médula espinal (Fig. 33-14B). En los gatos y los monos el haz rubroespinal es importante para el control de los músculos distales de las extremidades empleados para manipular objetos. En los monos antropoides y en los seres humanos esta función está asumida en buena parte por el sistema corticoespinal.

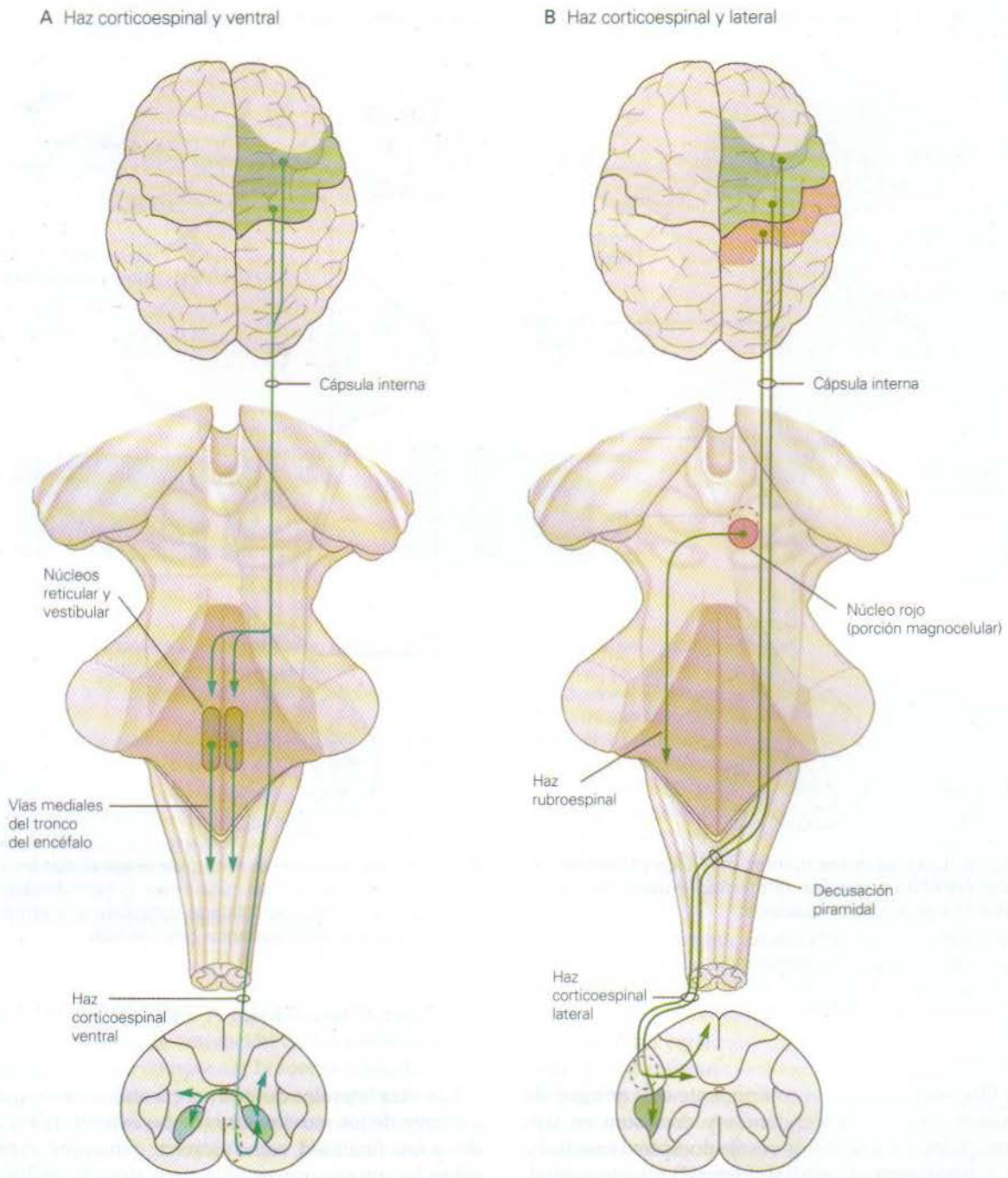


Figura 33-15. La corteza controla directamente las neuronas motoras en la médula espinal a través de dos vías descendentes.

A. El haz corticoespinal ventral se origina principalmente en las neuronas premotoras del área 6 de Brodmann y en zonas del área 4 que controlan el cuello y el tronco. Las fibras descendentes terminan bilateralmente y envían colaterales a las vías mediales del tronco del encéfalo.

B. El haz corticoespinal lateral se origina en dos áreas motoras (áreas 4 y 6 de Brodmann) y tres áreas sensitivas (3, 2 y 1). Cruza la decusación piramidal, desciende por el cordón dorsolateral, y termina en la sustancia gris de la médula espinal. Las fibras de la corteza sensitiva terminan fundamentalmente en la porción medial del asta posterior; sin embargo, se proyectan fibras colaterales a los núcleos del cordón posterior. Estas terminaciones permiten que el encéfalo modifique activamente las señales sensitivas.

La corteza cerebral regula la acción de las neuronas motoras en el tronco encefálico y la médula espinal

La capacidad de organizar actos motores complejos y ejecutar los movimientos con precisión depende de las señales de control procedentes de las áreas motoras de la corteza cerebral. Las órdenes motoras de la corteza descienden en dos haces. Las fibras corticonucleares controlan los núcleos motores del tronco encefálico que mueven los músculos faciales, mientras que las fibras corticoespinales controlan las neuronas motoras medulares que inervan los músculos del tronco y las extremidades. Además, la corteza cerebral influye de forma indirecta en la actividad motora medular al actuar sobre las vías descendentes del tronco del encéfalo.

La corteza cerebral actúa sobre las neuronas motoras medulares tanto de forma directa como indirecta

A finales del siglo XIX Gustav Fritsch y Eduard Hitzig descubrieron que la estimulación eléctrica de la corteza produce movimientos en el lado opuesto del cuerpo. La estimulación sistemática de la superficie de la corteza en los primates reveló mapas somatotópicos del cuerpo en las áreas frontales. Además, las lesiones de la corteza motora del brazo o de la pierna provocan degeneración axónica en los niveles cervical y lumbar de la médula espinal, respectivamente. Esto demostraba que las áreas somatotópicas se proyectan a sus objetivos previstos en la médula espinal. La corteza motora primaria está situada a lo largo de la circunvolución precentral en el área 4 de Brodmann. También se pueden definir otros mapas motores en el área 6, la corteza premotora. (Estos mapas y sus contribuciones al control motor se describen en el Capítulo 38, en el contexto del movimiento voluntario). Los axones de las neuronas corticales que se proyectan hacia la médula espinal discurren reunidos en el haz corticoespinal, un haz masivo de fibras que contiene aproximadamente 1 millón de axones. Alrededor de un tercio de ellos se origina en la circunvolución precentral del lóbulo frontal. Otro tercio procede del área 6. El resto se origina en las áreas 3, 2 y 1 de la corteza somatosensorial y regula la transmisión de las aferencias a través del asta posterior.

Las fibras corticoespinales discurren junto con las corticonucleares por el brazo posterior de la cápsula interna para alcanzar la porción ventral del mesencéfalo. En la protuberancia se separan en pequeños haces de fibras que pasan entre los núcleos protuberanciales. Después se reagrupan en el bulbo para formar la pirámide bulbar, un llamativo punto de referencia en la superficie ventral del bulbo. Aproximadamente tres cuartas partes de las fibras corticoespinales atraviesan la línea media en la decusación de las pirámides, situada en la unión bulbomedular. Las fibras que no se cruzan descienden por los cordones ventrales como el haz corticoespinal ventral (Fig. 33-15).

Las divisiones lateral y ventral del haz corticoespinal terminan aproximadamente en las mismas regiones de la sustancia gris medular que los sistemas lateral y medial del tronco encefálico. El haz corticoespinal lateral se proyecta fundamentalmente hacia los núcleos motores de la parte lateral del asta anterior y a las interneuronas de la zona intermedia. El haz corticoespinal ventral se proyecta bilateralmente hacia la columna celular ventromedial y a las porciones vecinas de la zona intermedia que contienen las neuronas motoras que inervan los músculos axiales.

La corteza cerebral actúa sobre las neuronas motoras del tronco encefálico a través del haz corticonuclear

Las fibras corticonucleares que controlan los músculos de la cabeza y la cara terminan en los núcleos motores y sensitivos (de los nervios craneales) del tronco encefálico. En los seres humanos, las fibras corticonucleares establecen conexiones monosinápticas con las neuronas motoras de los núcleos del trigémino, el facial y el hipogloso. Los núcleos motores del trigémino y el facial reciben proyecciones corticales de los dos hemisferios. Las neuronas motoras que inervan los músculos de la parte superior de la cara reciben un número de axones aproximadamente igual de los dos hemisferios, mientras que las que inervan la parte inferior reciben predominantemente fibras contralaterales. El resultado es que la lesión de las fibras corticobulbares de un lado produce sólo debilidad de los músculos de la parte inferior opuesta de la cara. Los movimientos oculares se controlan por un sistema diferente (Capítulo 41).

La corteza motora es influida por aferencias corticales y subcorticales

Las principales aferencias a las áreas motoras de la corteza proceden de las áreas de asociación prefrontal, parietal y temporal. Éstas se centran fundamentalmente en la corteza premotora y en el área motora suplementaria. Sin embargo, existen conexiones desde la corteza sensitiva primaria a la corteza motora primaria. Otras entradas corticocorticales proceden del hemisferio opuesto y discurren a través del cuerpo calloso. Las fibras callosas conectan entre sí áreas homólogas de los dos hemisferios; sin embargo, las representaciones de los dedos de las manos del lado izquierdo y derecho no reciben fibras callosas y, por lo tanto, son funcionalmente independientes entre sí. Como veremos en los Capítulos 41, 42 y 43, la principal aferencia subcortical a las áreas motoras corticales procede del tálamo, donde núcleos independientes transmiten las entradas de los ganglios basales y el cerebelo.

Resumen

El principal objetivo del elaborado sistema de procesamiento y almacenamiento de la información que tiene lugar en el cerebro es permitirnos la interacción con el entorno. Nuestras conductas motoras infinitamente variadas y dotadas de intención son gobernadas por las acciones integradas de los diversos sistemas motores del cerebro. Sin embargo, los primeros conocimientos sobre los mecanismos nerviosos de la acción motora derivaron del análisis de las capacidades motoras que quedaban cuando se desconectaba la médula espinal o el tronco encefálico del encéfalo, o después de lesiones locales. El descubrimiento de los reflejos medulares demostró que la médula contiene los circuitos nerviosos necesarios para generar movimientos simples y coordinados.

Los reflejos no difieren tan fundamentalmente de los movimientos voluntarios como se creía. Los reflejos están organizados por aferencias sensitivas específicas, de forma que el lugar y la magnitud de la respuesta son adecuados al lugar y la intensidad del estímulo. Sin embargo, esta relación sensitivomotora no es inmutable y, como veremos en el Capítulo 36, los patrones reflejos producidos a través de los circuitos medulares se pueden convertir de un conjunto de movimientos en otros por señales procedentes de niveles superiores del sistema nervioso. Aunque los movimientos voluntarios son llamativamente adaptables, también están organizados por reglas bien definidas.

Las órdenes motoras están organizadas jerárquicamente. El tronco encefálico integra reflejos medulares en diversos movimientos automatizados que controlan la postura y la locomoción. Varias zonas interconectadas de la corteza que se proyectan a los sistemas descendentes del tronco encefálico y la propia médula espinal inician y controlan nuestros movimientos voluntarios más complejos. A diferencia de los sistemas motores a niveles inferiores, las áreas motoras corticales no solamente son influidas por aferencias sensitivas periféricas, sino también reciben información crucial de las áreas sensitivas de asociación y prefrontales que integran la información sensitiva actual con conocimiento almacenado. Además, las áreas motoras de la corteza están reguladas por dos estructuras subcorticales, los ganglios basales y el cerebelo.

Las vías corticoespinales y corticonucleares son las vías más directas y poderosas a través de las cuales la corteza cerebral puede controlar las neuronas motoras que inervan los músculos. La corteza también regula las neuronas motoras medulares de forma indirecta a través de su influencia en diversos sistemas cerebrales descendentes. Esta redundancia permite una recuperación significativa de la función en caso de lesión. Por el contrario, la única ruta por la que la corteza puede controlar los músculos de nuestras manos y dedos es a través de la proyección directa desde la corteza motora primaria hasta las neuronas motoras distales. Por lo tanto, la lesión de estas fibras tiene como consecuencia la pérdida de todos los movimientos diestros que empleamos para manipular objetos pequeños.

En la jerarquía motora tienen una importancia especial tres características. Primero, las entradas de cada componente crean un mapa somatotópico aproximado del cuerpo y esta organización somatotópica está preservada en las eferencias de cada componente. Por ejemplo, las regiones de la corteza motora primaria que controlan la mano reciben aferencias de las áreas de control de la mano de la corteza premotora e influyen en las fibras de las vías descendentes del tronco encefálico que afectan al movimiento de la mano. Segundo, cada nivel del control motor recibe información sensitiva periférica que se emplea para modificar la salida motora a este nivel. Al mismo tiempo, cada nivel contiene poblaciones diferenciadas de neuronas que se proyectan en paralelo a núcleos de relevo sensitivo y otras estructuras, como el tálamo y el cerebelo. Estas vías recurrentes suministran a los sistemas sensitivos y otros sistemas de procesamiento información sobre las órdenes motoras en marcha y permiten a los centros motores superiores controlar la información que reciben, transmitiendo sólo aquella información que puede ser importante para una tarea determinada.

En tercer lugar, los programas motores se refinan continuamente por el aprendizaje. Los estudios de imagen funcional y fisiológicos han demostrado que existen variaciones y desplazamientos en la localización anatómica de las representaciones de los programas motores a medida que una conducta motora evoluciona, a través del aprendizaje, de ser nueva a ser automática. Incluso aunque el aprendizaje motor se adquiere fundamentalmente con la práctica, a menudo quienes lo realizan con destreza son incapaces de expresar qué es lo que han aprendido. Se dice así que el aprendizaje motor es un aprendizaje «implícito», a diferencia de la adquisición «explícita» del conocimiento, como la que se expresa normalmente en afirmaciones sobre el mundo.

Claude Ghez
John Krakauer

Lecturas seleccionadas

Bernstein N. 1967. *The Co-ordination and Regulation of Movements.* Oxford: Pergamon Press.

Dunn RP, Strick PL. 1996. The corticospinal system: a structural framework for the central control of movement. In: LB Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology.* Section 12, *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems,* pp. 217-254. New York: Oxford University Press.

Jackson JH. 1932. *Selected Writings of John Hughlings Jackson,* Vol. 2, J Taylor (ed). London: Hodder and Stoughton.

Johansson RS. 1996. Sensory control of dexterous manipulation in humans. In: AM Wing, P Haggard, JR Flanagan (eds). *Hand and Brain: The Neurophysiology and Psychology of Hand Movements*, pp. 381-414. San Diego: Academic Press.

Kuypers HGJM. 1981. Anatomy of the descending pathways. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology.* Section 1, *The Nervous System.* Vol. 2, *Motor Control,* Part 1, pp. 597-666. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Kuypers HGJM. 1985. *The Anatomical and Functional Organization of the Motor System.* In: M Swash, C Kennard (eds). *Scientific Basis of Clinical Neurology,* pp. 3-18. New York: Churchill Livingstone.

Lacquaniti F. 1989. Central representations of human limb movement as revealed by studies of drawing and handwriting. Trends Neurosci 12:287-291.

Lundberg A. 1979. Integration in a propriospinal motor centre controlling the forelimb in the cat. In: H Asanuma, VJ Wilson (eds). *Integration in the Nervous System,* pp. 47-64. Tokyo: Igaku-Shoin.

Marsden CDR, Rothwell JC, Day BL. 1985. The use of peripheral feedback in the control of movement. In: EV Evorts, SP Wise, D Bousfield (eds). *The Motor System in Neurobiology,* pp. 215-222. New York: Elsevier Biomedical Press.

Rosenbaum DA, Host Krist H. 1996. Antecedents of action. In: H Heuer, SW Keefe (eds). *Handbook of Perception and Action.* Vol. 2, *Motor Skills.* San Diego: Academic Press.

Sherrington C. 1947. *The Integrative Action of the Nervous System,* 2nd ed. New Haven: Yale University Press.

Referencias

Brown LL, Schneider JS, Lidsky TI. 1997. Sensory and cognitive functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 7:157-163.

Favilla M, Hening W, Chex C. 1989. Trajectory control in targeted force impulses. VI Independent specification of response amplitude and direction. Exp Brain Res 75(2):280-294

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Massey JT. 1981. Spatial trajectories and reaction times of aimed movements: effects of practice, uncertainty, and change in target location. J Neurophysiol 46:725-743.

Gordon J, Ghilardi MF, Cooper SE, Ghez C. 1994. Accuracy of planar reaching movements. II. Systematic extent errors resulting from inertial anisotropy. Exp Brain Res 99:112-130.

Hebb DO. 1949. *The Organization of Behavior: A Newopsychological Theory.* New York: John Wiley.

Hening W, Favilla M, Ghez C. 1988. Trajectory control in targeted force impulses. V. Gradual specification of response amplitude. Exp Brain Res 71:116-128.

Johansson RS, Westling G. 1991. Afferent signals during manipulative tasks in man. In: O Franzen, J Westman (eds). *Somatosensory Mechanisms,* pp. 25-48. London: Macmillan.

Johansson BS, Westling G. 1987. Signals in tactile afferents from the fingers eliciting adaptive motor responses during precision grip. Exp Brain Res 66:141-154.

Lacquaniti F, Maioli C. 1989. The role of preparation in tuning anticipatory and reflex responses during catching. J Neurosci 9:134-148.

Lacquaniti F, Terzuolo C, Viviani P. 1983. The law relating the kinematic and figural aspects of drawing movements. Acta Psycholog 54:115-130.

Morasso P. 1981. Spatial control of arm movements. Exp Brain Res 42:223-227.

Nissen MJ, Bullemer P. 1987. Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. Cogn Psychol 19:1-32.

Raibert MH. 1977. *Motor Control and Learning by the State-Space Model.* Cambridge, MA: Artificial Intelligence Laboratory, MIT.

Rothwell JC, Traub MM, Day BL, Obeso JA, Thomas PK, Marsden CD. 1982. Manual motor performance in a deafferented man. Brain 105:515-542.

Sanes JN, Mauritz KH, Dalakas MC, Evarts EV. 1985. Motor control in humans with large-fiber sensory neuropathy. Human Neurobiol 4:101-114.

Schmidt RA. 1988. *Motor Control and Learning,* 2nd ed. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers.

Woodworth RS. 1899. The accuracy of voluntary movement. Psychol Rev 3(Suppl 13):1-114.

Woodworth RS. 1938. *Experimental Psychology.* New York: Holt.

34

Unidad motora y acción muscular

Las neuronas motoras transmiten órdenes a las fibras musculares

La maquinaria contráctil de las fibras musculares está organizada en sarcómeros y puentes entrelazados

- Los sarcómeros están compuestos de filamentos gruesos y finos interdigitados
- La fuerza contráctil es producida por puentes entrelazados
- Los componentes no contráctiles de las fibras musculares confieren estabilidad a los elementos contráctiles

La fuerza contráctil depende del nivel de activación de cada fibra muscular y de su longitud y velocidad

- La formación de los puentes entrelazados depende del calcio
- El número de puentes entrelazados depende del grado de superposición entre los filamentos de actina y de miosina
- La fuerza producida por los puentes entrelazados depende de la velocidad del sarcómero
- La activación repetida del músculo causa fatiga

Tres tipos de unidades motoras difieren en la velocidad, la fuerza de contracción y la fatigabilidad

Las unidades motoras se reclutan en un orden fijo

- Las propiedades eléctricas de las neuronas motoras determinan sus respuestas a las entradas sinápticas
- La fuerza de contracción depende del número de unidades motoras reclutadas y de sus ritmos individuales de activación

Los movimientos son producidos por el trabajo coordinado de muchos músculos que actúan sobre las articulaciones esqueléticas

- Los músculos tienen acciones diferentes en cada articulación
- Las variaciones rápidas del momento de torsión de una articulación implican la activación secuencial de músculos agonistas y antagonistas
- Para vencer la inercia es necesaria la fuerza muscular
- Para provocar rigidez en las articulaciones se puede emplear la fuerza muscular
- Los músculos actúan en más de una articulación

Resumen

...mover cosas es lo único que puede hacer la humanidad, y el único ejecutante es el músculo, lo mismo para susurrar una sílaba que para talar un bosque.

Charles Sherrington, 1924

LA PRINCIPAL CONSECUENCIA del elaborado procesamiento de la información que tiene lugar en el encéfalo es la contracción de los músculos esqueléticos. De hecho, los animales se distinguen de las plantas por su capacidad para realizar movimientos precisos, orientados a una finalidad, de las partes de su cuerpo. El problema de decidir cuándo y cómo moverse es, en gran medida, el motor de la evolución del sistema nervioso. En este capítulo estudiaremos cómo las señales eléctricas y químicas empleadas para transmitir información al sistema nervioso terminan por convertirse en fuerzas y desplazamientos que constituyen el movimiento.

En todos los animales, excepto en los más primitivos, el movimiento se genera por células musculares especializadas. Existen tres tipos generales de músculos: el músculo liso, empleado fundamentalmente para acciones internas como el peristaltismo y el control del flujo sanguíneo; el miocardio, cuya finalidad exclusiva es el bombeo de sangre; y el músculo esquelético, que se emplea fundamentalmente para mover huesos. En este capítulo trataremos exclusivamente sobre la organización y el control nervioso de los músculos esqueléticos de los mamíferos.

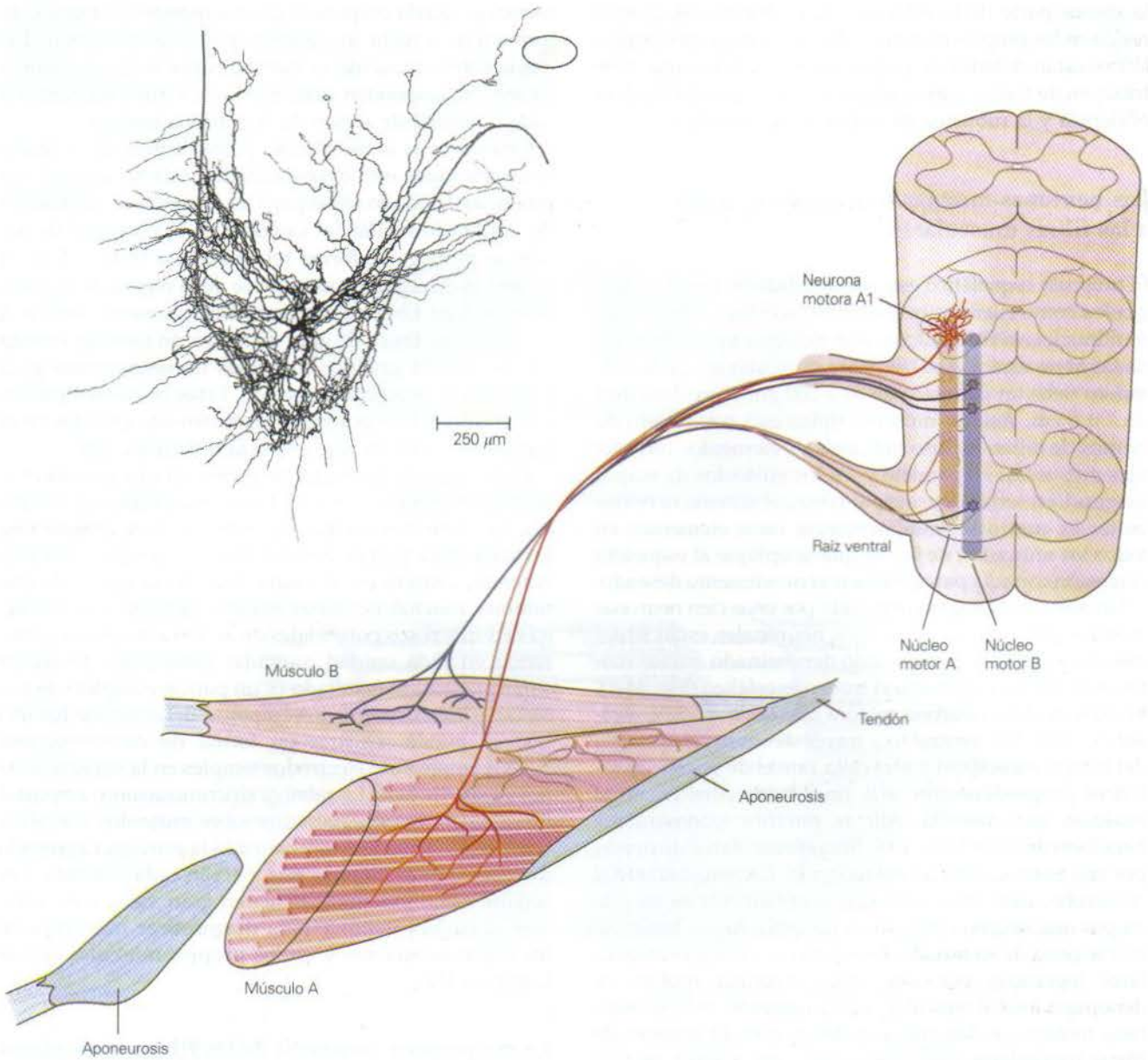


Figura 34-1. Un músculo típico consiste en muchos miles de fibras musculares trabajando en paralelo y organizadas en un número menor de unidades motoras. Una unidad motora consta de la neurona motora y las fibras musculares que inerva. Las neuronas motoras que inervan un músculo suelen estar agrupadas en un núcleo motor alargado en la médula espinal ventral que se puede extender entre 1 y 4 segmentos. En el ejemplo que se muestra aquí la neurona motora A1 más otra neurona que inerva el músculo A forman el núcleo motor A. El músculo B es inervado por neuronas motoras situadas en un núcleo motor B independiente. Obsérvese que la amplia ramificación de las dendritas de una neurona motora típica (que sólo se muestran en el caso de A1) tienden a mezclarse con las de otros núcleos motores. Los axones de los diversos núcleos motores se mezclan en las raíces ventrales y los nervios periféricos, pero se vuelven a separar para emerger como nervios individuales del músculo. (La neurona motora reconstruida es cortesía de P. K. Rose.)

Buena parte de este capítulo se ocupa de las propiedades mecánicas de músculos, tendones y articulaciones, y de las leyes de la física que gobiernan el movimiento de las extremidades. A la hora de realizar una tarea el cerebro tiene que resolver un problema de control que depende de estas propiedades y leyes. La dificultad para controlar un sistema con múltiples segmentos ligados puede apreciarse al considerar que, a pesar de poseer una capacidad sustancial de computación, los robots industriales son relativamente poco eficaces a la hora de compensar perturbaciones inesperadas que no plantean ningún problema incluso a los animales más simples. Por

lo menos parte de la solución del problema del control reside en los propios músculos. Nuestros músculos esqueléticos están dotados de propiedades mecánicas que contribuyen de forma importante a la gracia, la velocidad, la eficiencia y la robustez de nuestros movimientos.

Las neuronas motoras transmiten órdenes a las fibras musculares

El músculo esquelético está subdividido en haces de fascículos como cuerdas, que a su vez son haces de células multinucleares filamentosas aún más pequeñas, denominadas *fibras musculares*. Una fibra muscular típica de mamífero tiene un diámetro de 50 a 100 μm y una longitud de 2 a 6 cm. Así, un músculo típico está compuesto de cientos de miles, incluso millones, de elementos contráctiles dispuestos en paralelo y, en los músculos de mayor longitud, en serie. La principal tarea del sistema nervioso motor es controlar simultáneamete estos elementos en todos los músculos, de forma que se aplique al esqueleto la tensión correcta para producir el movimiento deseado.

Un músculo típico es controlado por unas cien neuronas motoras grandes cuyos cuerpos neuronales están situados en un cúmulo diferenciado denominado núcleo motor en la médula espinal o el tronco encefálico (Fig. 34-1). El axón de cada neurona motora sale de la médula espinal por una raíz ventral (o a través de un nervio craneal del tronco encefálico) y atraviesa ramas de nervios periféricos progresivamente más finas hasta penetrar en el músculo que controla. Allí se ramifica extensamente para inervar entre 100 y 1000 fibras musculares dispersas por una parte sustancial del músculo. Excepto durante el desarrollo, cada fibra muscular normalmente es inervada por una neurona motora en un único lugar, habitualmente cerca de su mitad. El conjunto de las fibras musculares inervadas por una única neurona motora se denomina *unidad muscular*, y este conjunto, más su neurona motora, se denomina *unidad motora*. El número de fibras musculares que constituyen una unidad motora varía mucho en los músculos de las distintas partes del cuerpo (véase Capítulo 35).

La conexión muscular entre una neurona motora y la fibra muscular diana es una sinapsis química denominada placa motora (Capítulo 11). Las placas motoras suelen estar agrupadas en bandas que se extienden por parte o por todo el músculo. La sinapsis neuromuscular formada por una neurona motora sobre una fibra muscular es grande y está llena de muchas vesículas que contienen el neurotransmisor acetilcolina. Esta sinapsis está construida de tal manera que cada potencial de acción en la neurona motora libera suficiente transmisor como para despolarizar la membrana postsináptica de la fibra muscular hasta su umbral de potencial de acción. La acetilcolina liberada de las terminales presinápticas es rápidamente hidrolizada por la acetilcolinesterasa, y la fibra muscular queda preparada para responder de nuevo, de forma todo o nada, al siguiente potencial de acción. Todas las fibras musculares inervadas por la misma neurona motora responden fielmente y de forma sincrónica a cada potencial de acción de la neurona motora.

Una vez que la membrana postsináptica de la unión neuromuscular está despolarizada hasta su umbral, un potencial de acción se propaga a lo largo de la membrana de la fibra muscular (el sarcolema). El potencial de acción se propaga de forma relativamente lenta (3-5 m/s) en ambas direcciones, alejándose de la región de la placa motora. Una fibra muscular es eléctricamente similar a un axón amielínico de gran diámetro, en tanto en cuanto son necesarias grandes corrientes transmembrana para propagar el potencial de acción. Estas corrientes provocan gradientes de potencial relativamente grandes en el líquido extracelular que rodea la fibra muscular.

Como un solo potencial de acción en una motoneurona puede activar cientos de fibras musculares en sincronía, las corrientes resultantes se suman para generar una señal eléctrica fácil de detectar fuera del propio músculo. Además, cuando es necesaria una fuerza algo más que mínima, muchas neuronas motoras generan una descarga de numerosos potenciales de acción asíncronos, generando en cada unidad muscular potenciales de acción superpuestos. El resultado es un patrón complejo de potenciales eléctricos (de una amplitud del orden de 100 μV) que se puede registrar en forma de *electromiograma* (EMG) empleando electrodos simples en la superficie de la piel subyacente. La relativa sincronización y amplitud de estos patrones registrados sobre músculos concretos reflejan de forma muy aproximada la actividad agregada de las neuronas motoras que inervan cada músculo. Las señales electromiográficas tienen gran valor para estudiar el control motor y para diagnosticar trastornos en los sistemas motores y en los propios músculos (véase Capítulo 35).

La maquinaria contráctil de las fibras musculares está organizada en sarcómeros y puentes entrelazados

Cuando se mira con el microscopio óptico una única fibra muscular esquelética se puede ver que contiene muchas *miofibrillas*, cada una de las cuales posee un patrón longitudinal de bandas claras y oscuras denominadas *estrías*. Las bandas oscuras son de longitud constante, pero las bandas claras tienden a alargarse o acortarse cuando el músculo se alarga o se acorta, respectivamente.

Los sarcómeros están compuestos de filamentos gruesos y finos interdigitados

Con el microscopio electrónico se puede ver que cada miofibrilla se compone de unidades cilíndricas repetidas, llamadas *sarcómeros*. Cada sarcómero contiene proteínas

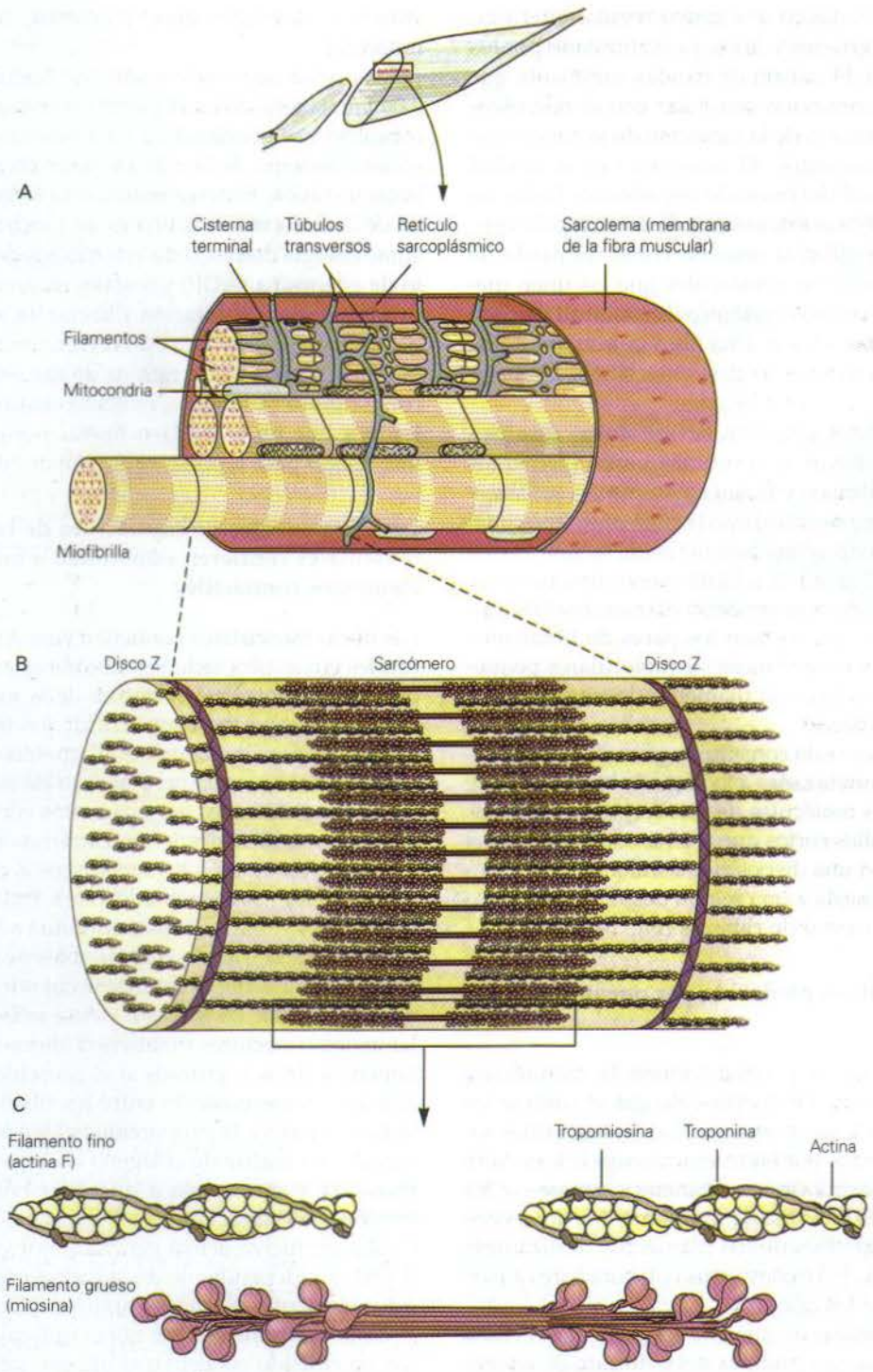


Figura 34-2. Una sola fibra muscular contiene varias miofibrillas. (Adaptado de Bloom y Fawcett, 1975; Loeb y Gans, 1986.)

A. Esta reconstrucción tridimensional de la sección de una fibra muscular muestra la relación de las miofibrillas con la membrana, el sistema de túbulos transversos y el retículo sarcoplásmico.

B. El sarcómero es la unidad funcional del músculo. Contiene las proteínas contráctiles, los filamentos finos y gruesos, limitados por los delgados discos Z, de los que salen los filamentos finos. Los filamentos gruesos y finos se superponen, creando bandas oscuras alternativas que dan al músculo esquelético su apariencia estriada característica. Este patrón en bandas varía cuando se modifica la superposición entre los filamentos delgados y gruesos durante el acortamiento o el alargamiento de la fibra muscular.

C. Detalle de las proteínas contráctiles (miofilamentos). Los filamentos finos están compuestos fundamentalmente de actina polimerizada, pero también contienen tropomiosina y troponina. Los filamentos gruesos consisten en series de moléculas de miosina entrelazadas; cada molécula tiene un tallo y una doble cabeza globular que hace prominencia desde el tallo.

contráctiles, organizadas en una matriz regular interdigitada de filamentos gruesos y finos, y está limitado por los discos Z (Fig. 34-2). El patrón de bandas cambiante que se observa en la contracción muscular con el microscopio óptico es el resultado de la variación de la superposición entre estos filamentos. El sarcómero es la unidad funcional de longitud del músculo esquelético. Todas las miofibrillas de las fibras musculares de un músculo tienden a variar de longitud al unísono como resultado de diversos componentes no contráctiles que las unen mecánicamente. El intervalo fisiológico de longitud de cada sarcómero es de 1.5 a 3.5 μm. Una fibra muscular de una longitud en reposo de 4 cm tendría unos 20 000 sarcómeros en serie.

Los filamentos finos se proyectan en ambas direcciones a partir de los discos Z, mientras que los filamentos gruesos son discontinuos y flotan en medio del sarcómero. El principal componente de cada filamento fino es un par de monómeros de actina polimerizada (actina F) dispuestos en hélice (Fig. 43-2C). El filamento fino contiene también tropomiosina (una proteína filamentosa larga situada en los surcos que forman los pares de filamentos de actina) y la troponina (complejos moleculares pequeños entrezalados anclados al filamento de tropomiosina con intervalos regulares).

El filamento grueso está constituido por unas 250 moléculas de miosina entrelazadas a lo largo de la mayor parte de su longitud. Las moléculas de miosina tienen cabezas globulares sobre tallos cortos que asoman de los lados del filamento grueso en una disposición escalonada, señalando en dirección opuesta a una región desnuda del centro del filamento que carece de cabezas (Fig. 34-2C).

La fuerza contráctil es producida por puentes entrelazados

Los filamentos gruesos y finos forman la maquinaria contráctil del músculo. En un músculo que se contrae los filamentos gruesos y finos contiguos se deslizan unos sobre otros, propulsados por las interacciones cíclicas entre las cabezas de miosina de los filamentos gruesos y los lugares de unión de la actina de los filamentos finos vecinos. Ésta es la «hipótesis de los filamentos deslizantes» desarrollada por A. F. Huxley y sus colaboradores a partir de la década de los años 50.

Cada cabeza globular de miosina contiene una ATPasa que convierte la energía química del trifosfato de adenosina (ATP) en energía mecánica, lo que conlleva una deformación «de ladeo» de la cabeza de miosina (Fig. 34-3). Esta energía química almacenada sólo puede liberarse cuando la cabeza de miosina se une a un lugar de unión en uno de los filamentos finos vecinos que haya sido activado por Ca^{2+} (un proceso que se describirá más adelante). La cabeza anclada o *puente entrelazado*, actúa entonces como un remo, tirando del filamento fino longitudinalmente en una dirección que aumenta la superposición entre los filamentos finos y gruesos, acortando la fibra muscular.

Después de este movimiento de deslizamiento de unas 0.06 μm, la tensión en el puente entrelazado se alivia por completo y se puede soltar. La liberación se acompaña del enderezamiento de la cabeza para volver a unirse a otro lugar de unión. El desprendimiento de la cabeza de miosina de la molécula de actina es un proceso activo que consume energía derivada de la hidrólisis del ATP en difosfato de adenosina (ADP) y fosfato, en presencia de Ca^{2+}. El proceso de enlace, rotación y liberación por lo tanto continua mientras existen Ca^{2+} y ATP en cantidad suficiente en la célula. El estado de rigidez de los músculos, conocido como rigidez cadavérica, es el resultado de puentes entrelazados que no se pueden liberar porque el ADP no es fosforilado para reponer el suministro de ATP.

Los componentes no contráctiles de las fibras musculares confieren estabilidad a los elementos contráctiles

Las fibras musculares contienen varios elementos estructurales cuyas propiedades mecánicas aseguran una producción y transmisión estables de la fuerza activa generada por el aparato contráctil de los filamentos finos y gruesos. Además de los miofilamentos contráctiles descritos anteriormente, un conjunto de filamentos muy finos y muy elásticos, los filamentos conectores o *conectinas*, se extienden desde los extremos de los filamentos gruesos y los unen a los dos discos Z que los flanquean (véase la Fig. 34-5 más adelante). Estas conectinas forman una estructura elástica continua a lo largo de toda la fibra muscular, siendo responsables de parte de la fuerza de resorte que se puede medir cuando se estira pasivamente un músculo inactivo (véase más adelante). Los filamentos conectores mantienen alineados entre sí los filamentos finos y gruesos si el músculo es estirado más allá de la superposición entre los filamentos. El resto de la fuerza pasiva la proporciona el tejido conectivo endomisial, una matriz de colágeno laxa que rodea cada fibra muscular y que ayuda a distribuir homogéneamente la tensión y las variaciones de la longitud de los sarcómeros. Cualquier fuerza activa generada por el mecanismo contráctil es independiente de la fuerza pasiva generada por estos elementos elásticos paralelos, y se añade a ellos.

En los extremos de las fibras musculares que se insertan en el tejido conectivo el último conjunto de filamentos de actina se une a lugares especializados de la membrana de la fibra muscular donde la tensión se transmite a los filamentos invaginados de colágeno extracelular presentes en el tejido conectivo. Los tendones y las aponeurosis (véase más adelante) se pueden estirar y almacenan energía mecánica durante la contracción muscular, en especial si estos elementos elásticos en serie son relativamente largos en comparación con las fibras musculares. Algunos músculos tienen largos fascículos que

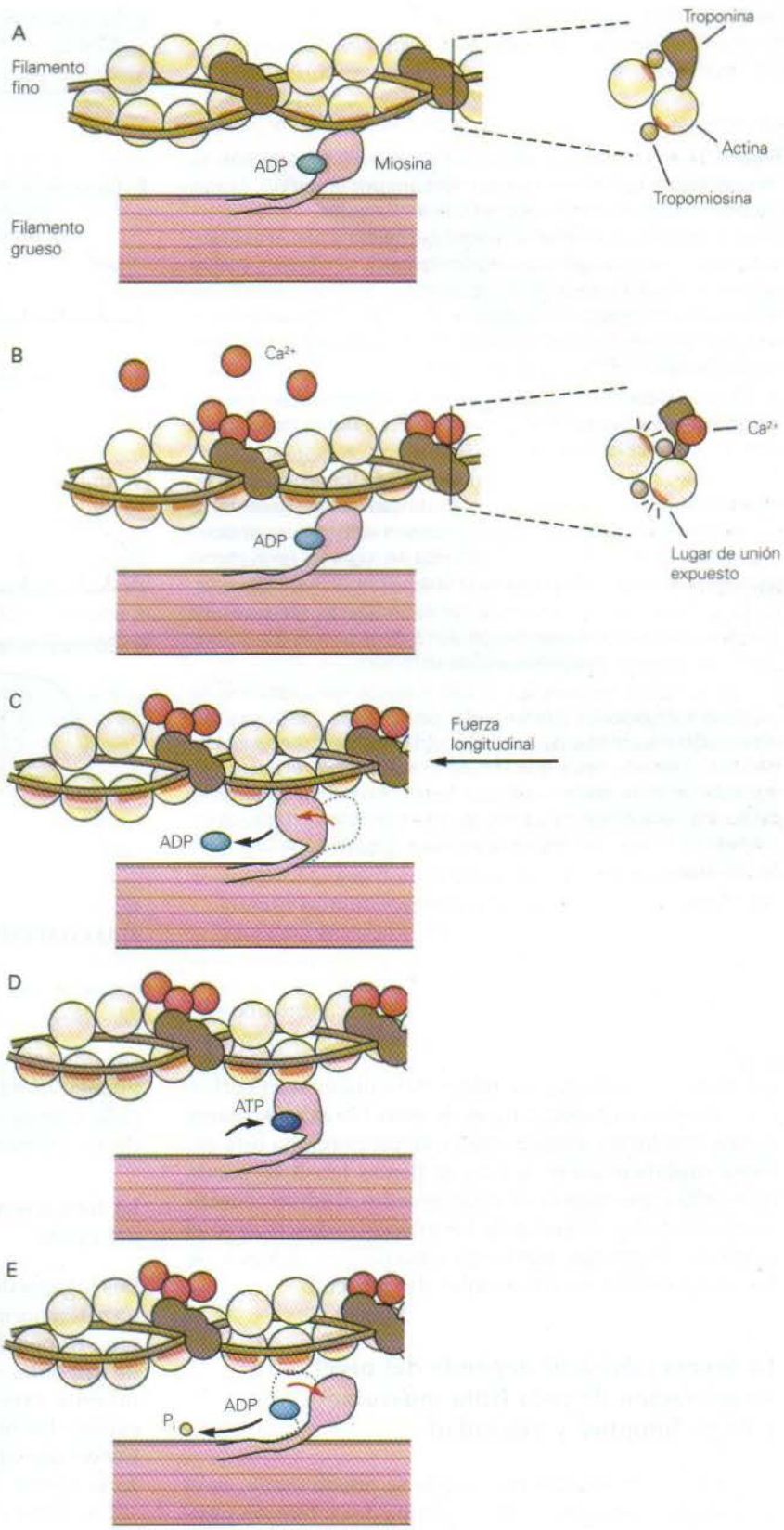


Figura 34-3. La contracción es producida por la unión y separación cíclica de las cabezas de miosina a los filamentos finos adyacentes. (Basado en Huxley y Simmons, 1971; Squire, 1983.)

A. En una fibra muscular en reposo, las cabezas de miosina de los filamentos gruesos están en posición «erguida» con difosfato de adenosina (ADP) unido. Los complejos de troponina-tropomiosina de los filamentos finos no tienen Ca^{2+} unido y están colocados de forma que bloquean los lugares de unión de la actina (**naranja**).

B. Cuando la fibra muscular se activa, se libera Ca^{2+} de las cisternas del retículo sarcoplásmico (véase Fig. 34-2) y se une por lo menos a algunos de los lugares de tropomiosina. Esta acción provoca un cambio de configuración del filamento fino que expone los lugares de unión de la actina, permitiendo que las cabezas de miosina se unan y formen puentes entrelazados entre los filamentos gruesos y finos.

C. Las cabezas de miosina unidas rotan, ejerciendo fuerzas longitudinales que tiran del filamento grueso y fino hacia una mayor superposición, acortando la fibra muscular.

D. Al final del impulso motor del puente entrelazado el trifosfato de adenosina (ATP) se une a la cabeza de miosina, que después se libera.

E. La energía química liberada por la desfosforilación del ATP a ADP ligado se emplea para volver a enderezar la cabeza de miosina para su anclaje a otro lugar de unión y para otro impulso motor.

P_i = fosfato.

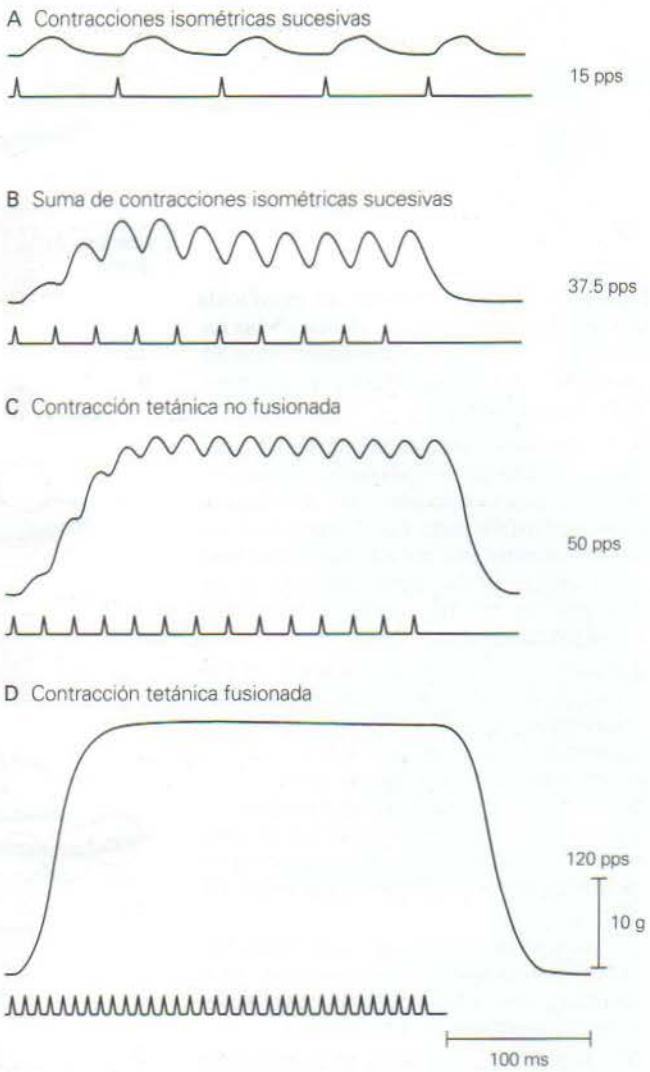


Figura 34-4. La tensión activa en un músculo varía con la frecuencia de estimulación del músculo por el nervio. El nervio del músculo es estimulado eléctricamente mientras se mantiene el músculo a longitud constante. El ejemplo es el del caudofemoral, un músculo muy rápido del gato. (Todas las partes están a la misma escala de la fuerza específica máxima por unidad de área transversal mostrada en D.) El estímulo comparable para un músculo humano sería de 5 a 60 pulsos por segundo. (Cortesía de I. E. Brown y G. E. Loeb.)

A. Estímulos sucesivos a baja frecuencia desencadenan sacudidas independientes caracterizadas por un aumento rápido de la fuerza y un declive más lento.

B. Si la fuerza producida en una determinada sacudida no ha regresado al nivel basal cuando se desencadena la siguiente, la fuerza contráctil de las sucesivas sacudidas aumenta al principio, pero después de unos pocos estímulos se logra un nivel medio estable, que tiene como resultado una fuerza ondulante.

C. El aumento de la frecuencia de estimulación produce una fuerza media mayor. Sin embargo, aún se ven ondulaciones diferenciadas que corresponden a cada estímulo.

D. Con elevadas frecuencias de estimulación cada estímulo no produce fluctuaciones diferenciadas de la fuerza, y la fuerza media es algo mayor que durante la contracción no fusionada. Obsérvese el retraso hasta que la fuerza regresa al nivel basal después del fin de la estimulación. La frecuencia de los potenciales de acción necesarios para producir una contracción tetánica fusionada es mayor que la que se produce durante el reclutamiento fisiológico.

son haces escalonados de fibras musculares más cortas. Los extremos intrafasciculares de estas fibras musculares tienen una forma afilada larga que proporciona una extensa superficie sobre la cual la fuerza tensil se puede transmitir como fuerza de cizallamiento al tejido conectivo de alrededor. Algunas de las miopatías descritas en el Capítulo 35 pueden estar relacionadas con defectos de los componentes no contráctiles del músculo.

La fuerza contráctil depende del nivel de activación de cada fibra muscular y de su longitud y velocidad

La producción total de fuerza que se puede medir en el tendón de un músculo refleja la suma de su tensión pasiva más la tensión activa instantánea generada por los puentes entrelazados. Tres procesos físicamente independientes afectan a la tensión activa: el número de puentes entrelazados formados, la fuerza producida por cada puente entrelazado y la velocidad de movimiento de los puentes entrelazados.

La formación de los puentes entrelazados depende del calcio

Los lugares de unión de la actina de las cabezas de miosina están normalmente cubiertos por complejos de troponina-tropomiosina (Fig. 34-3A). Cuando una molécula de troponina se une al Ca^{2+}, el complejo troponina-tropomiosina experimenta un cambio de configuración que expone los lugares locales de unión de la actina, permitiendo que una cabeza de miosina ladeada se una y ejerza la fuerza contráctil como un puente entrelazado.

Las fibras musculares contienen una amplia red de túbulos y cámaras orientados longitudinalmente denominados *retículo sarcoplásmico* (Fig. 34-2) que secuestran y liberan Ca^{2+}. En condiciones de reposo la cantidad de

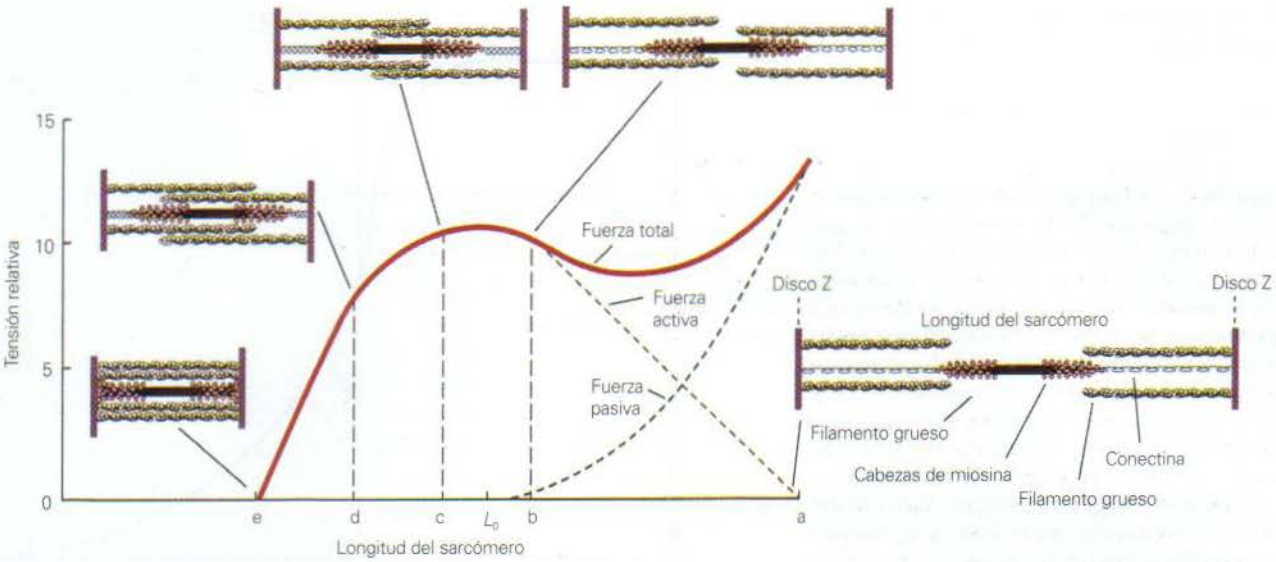


Figura 34-5. La cantidad de fuerza contráctil activa desarrollada durante la contracción depende del grado de superposición de los filamentos finos y gruesos. Cuando el sarcómero está estirado más allá de la longitud con la que se superponen los filamentos (longitud **a**) no se desarrolla fuerza activa porque las cabezas de miosina no están cerca de ningún lugar de unión y por lo tanto no se pueden formar puentes entrelazados. A medida que los filamentos se superponen (longitudes **a-b**) la fuerza que se puede desarrollar aumenta linealmente a la par que disminuye la longitud, por el progresivo aumento de los lugares de unión para las cabezas de miosina. En torno a la longitud óptima del músculo (L_0, entre las longitudes **b** y **c**), el nivel de la fuerza permanece constante debido a que la porción central del filamento grueso está desprovista de cabezas de miosina. Con mayores reducciones de longitud (longitudes **c** y **d**) la progresiva superposición de los filamentos finos entre sí ocluye los potenciales lugares de unión y la fuerza empieza a declinar. Una vez que los filamentos finos chocan contra los discos Z (longitudes **d** y **e**) actúan como muelles de compresión que se oponen a la fuerza activa generada por los puentes entrelazados. En los músculos existe fuerza pasiva con independencia de la activación, empezando aproximadamente en L_0 y aumentando al principio exponencialmente y después linealmente, a medida que el progresivo alargamiento del músculo estira los filamentos de conectina que anclan los filamentos gruesos entre los discos Z. La fuerza total es la suma de la fuerza activa y pasiva.

Ca^{2+} intracelular se mantiene en niveles muy bajos por el bombeo activo hacia el interior del retículo sarcoplásmico. El Ca^{2+} se transporta a través de los túbulos a las cisternas terminales distribuidas por todo el corte transversal de la fibra muscular. Estas cisternas están firmemente unidas a los túbulos transversos, que en realidad son invaginaciones del sarcolema (Fig. 34-2).

Cuando un potencial de acción se propaga a lo largo de la superficie de la fibra muscular, despolariza activamente los túbulos transversos en el interior de la fibra muscular. Las variaciones de la carga transmembranosa en los túbulos transversos se acoplan a las cisternas terminales por procesos que aún no se conocen por completo. El resultado final es que el Ca^{2+} se libera por los canales transmembrana de las cisternas, se difunde pasivamente entre los miofilamentos y se une reversiblemente a la troponina, permitiendo que se formen los puentes entrelazados (es decir, las cabezas de miosina son capaces de unirse a la actina), la liberación de Ca^{2+} es muy rápida pero pueden ser necesarios 20-50 más para que se activen del todo los filamentos finos y se formen los puentes entrelazados.

Entretanto, la cantidad total de Ca^{2+} libre se reduce rápidamente por recaptación, provocando una disminución de los puentes entrelazados y un descenso de la fuerza contráctil a lo largo de 80 a 200 ms. La activación y la recaptación de calcio —dos procesos que compiten entre sí y dependen del tiempo— son responsables de las diferencias temporales del aumento y la disminución de la tensión activa en la *contracción de sacudida*, la respuesta muscular a un único potencial de acción (Fig. 34-4A).

La fuerza contráctil producida por un único potencial de acción es relativamente pequeña porque la cantidad y la persistencia del Ca^{2+} liberado es considerablemente menor que la necesaria para activar todos los lugares de unión de la actina (es decir, durante una sacudida se forman relativamente pocos puentes entrelazados). Si se produce otro potencial de acción antes de que todo el Ca^{2+} liberado por el primer potencial de acción haya vuelto a ser secuestrado, se forman más puentes entrelazados, y la producción de fuerza resultante es mayor (Fig. 34-4B). Cuanto mayor sea la frecuencia de los potenciales de acción más grande será la fuerza, hasta el punto de que todos los puentes entrelazados están siendo continuamente activados y la producción de fuerza no puede incrementarse más (Fig. 34-4D). Esta contracción fusionada suavemente se denomina *tétanos de fusión* o *contracción tetánica máxima*.

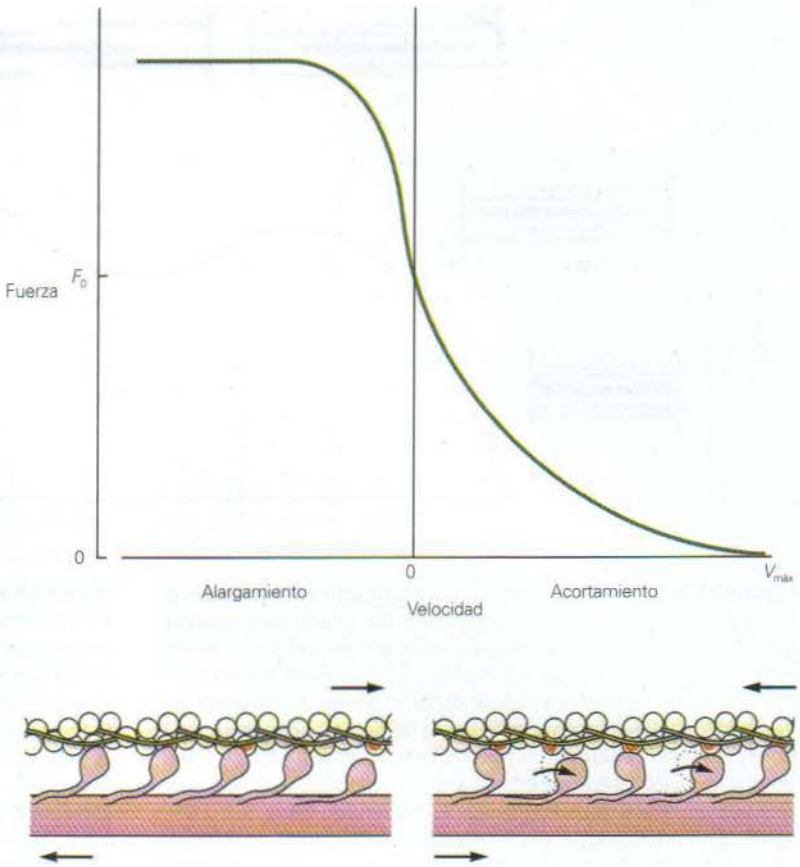


Figura 34-6. La fuerza activa producida por el músculo depende de la velocidad a la que cambia su longitud. Empezando por el punto isométrico (velocidad 0), las velocidades crecientes de acortamiento tienen como consecuencia una capacidad decreciente de generar fuerza hasta que la fuerza contráctil cae a 0 a la $V_{máx}$. Como se muestra en el dibujo de la parte inferior, el acortamiento hace que las cabezas de miosina pasen más tiempo cerca del final de su «impulso motor», cuando producen menos fuerza contráctil, y en la liberación, enderezamiento y nueva unión, cuando no producen fuerza. Cuando el músculo está alargado activamente, la fuerza contráctil se eleva rápidamente y tiende a permanecer alta. Las cabezas de miosina pasan más tiempo estiradas más allá de su ángulo de anclaje y pasan poco tiempo liberadas, porque no necesitan enderezarse después de ser arrancadas de la actina de esa manera (véase Fig. 34-3).

El número de puentes entrelazados depende del grado de superposición entre los filamentos de actina y de miosina

Los puentes entrelazados sólo se pueden formar en regiones del sarcómero donde haya cabezas de miosina adyacentes a filamentos de actina. Cuando la fibra muscular y sus sarcómeros están estirados, la región de superposición disminuye hasta que a un grado cero de superposición no es posible generar fuerza activa (aunque a esta longitud existe una fuerza pasiva considerable). Así, la cantidad de fuerza activa depende tanto de la frecuencia de los potenciales de acción en la fibra muscular como de la longitud de la fibra.

Cuando los sarcómeros se acortan, los filamentos de actina de cada extremo del sarcómero se superponen con una porción más larga de los filamentos gruesos (Fig. 34-5), incrementando así la capacidad de generar la fuerza contráctil. Sin embargo, existe una meseta en la relación fuerza-longitud, debido a que la región central del filamento grueso no contiene cabezas de miosina. Si el acortamiento es aún mayor, los filamentos de actina se interdigitan entre sí. Esto interfiere en la capacidad de las cabezas de miosina para encontrar lugares de unión, disminuyendo la generación de fuerza. Los filamentos gruesos terminan por colisionar y arrugarse contra los discos Z, produciendo una fuerza de empuje que contrarresta de forma creciente la fuerza contráctil. Por lo tanto, la relación fuerza-longitud tiene forma de U invertida, lo que significa que el músculo es incapaz de producir fuerza activa en los extremos de longitud, y genera una fuerza máxima a una longitud intermedia, denominada habitualmente L_0 (Fig. 34-5).

Si las fibras de un músculo se extendieran desde el origen óseo hasta la inserción del músculo la relación entre la longitud del músculo y la longitud de la fibra y el sarcómero sería sencilla, y podríamos calcular la producción total de fuerza como la suma de la fuerza producida por todas las fibras activas a esa longitud. Sin embargo, en muchos músculos las fibras están dispuestas oblicuamente al eje largo del músculo y se insertan en placas de tejido conectivo que se extienden por la superficie y a veces el vientre del músculo (véase el músculo A en la Fig. 34-1). Estas *aponeurosis* se reúnen y transmiten la fuerza de las fibras musculares a una banda de tejido conectivo, el tendón, que generalmente se inserta en un hueso. Esta estructura en forma de pluma facilita la fuerza total que puede generarse en un volumen determinado de músculo porque hay más fibras trabajando en paralelo. Sin embargo, esto tiene un coste: una variación de

la longitud total del músculo causa una variación proporcionalmente mayor de cada unidad contráctil. Como hemos visto, la generación de fuerza depende de la longitud del músculo; si las fibras musculares empiezan en su longitud óptima, una gran cambio de la longitud las desplazará a un punto de su relación fuerza-longitud inferior al óptimo (véase Fig. 34-5).

La fuerza producida por los puentes entrelazados depende de la velocidad del sarcómero

La relación fuerza-longitud refleja la capacidad de los puentes entrelazados de producir fuerza cuando la longitud permanece fija, es decir, cuando el músculo es isométrico. Sin embargo, es raro que los músculos sean isométricos; suelen trabajar para variar el movimiento de las cargas. Si la carga es inferior a la fuerza contráctil el músculo se acorta (lo que a veces se denomina trabajo concéntrico). Cuanto más rápido se acortan los sarcómeros y más rápido es el ciclo de los puentes entrelazados, menor es la fuerza que producen (Fig. 34-6). La velocidad de acortamiento a la que la producción de fuerza se vuelve cero se denomina $V_{máx}$. Si la carga es mayor que la fuerza contráctil, el músculo se alargará (alargamiento activo o excéntrico). En este caso, el músculo absorbe energía mecánica en lugar de generarla, como ocurre cuando es necesario desacelerar un objeto pesado al cogerlo. Los músculos que se alargan producen de hecho más fuerza que los músculos isométricos con el mismo grado de activación.

La tasa de consumo de energía por los puentes entrelazados es proporcional a su velocidad, no a la fuerza que generan. Durante el acortamiento rápido, cuando los músculos producen poca fuerza, su consumo de energía es muy grande, porque cada puente entrelazado desfosforila una molécula de ATP en el proceso de liberación al final del impulso motor. Por el contrario, durante el alargamiento activo el consumo de energía es mucho menor porque los puentes se estiran sin unión del ATP. Durante el alargamiento, los puentes entrelazados arrancados de sus uniones de actina permanecen ladeados e inmediatamente encuentran otro lugar de unión en la actina, de forma que siguen contribuyendo al estiramiento del músculo que resiste a la fuerza con independencia de la velocidad de estiramiento. La relación fuerza-velocidad modifica la producción de fuerza de forma simultánea y más o menos independiente de la relación fuerza-longitud (Fig. 34-7).

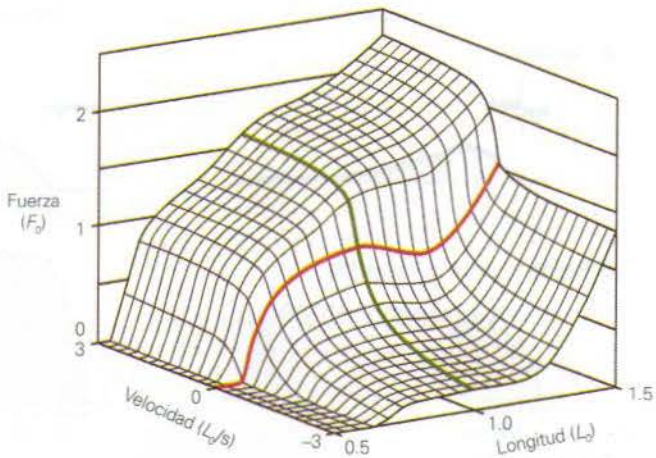


Figura 34-7. La fuerza total (activa más pasiva) producida con un determinado nivel de activación por una fibra muscular depende tanto de su longitud como de su velocidad instantáneas, que son variables cinemáticas independientes. La Figura 34-5 muestra los mecanismos responsables de los efectos de la longitud sola y la Figura 34-6 los mecanismos responsables de los efectos de la velocidad sola.

Esta gráfica de superficie se generó a partir de un modelo matemático que capta la conducta del músculo sóleo de contracción lenta del gato durante la activación tetánica máxima. Además incorpora interrelaciones adicionales entre la longitud y la velocidad que se dan con longitudes no óptimas. Para las fibras musculares activas, a niveles inferiores a la contracción tetánica la altura de las superficies se desplaza hacia abajo (fuerza menor), pero la forma de la superficie cambia algo por nuevas dependencias entre la activación, la longitud y la velocidad. (Adaptado de Brown y cols, 1996.)

Durante un movimiento natural tanto la longitud como la velocidad de las fibras musculares activas probablemente cambian como resultado del movimiento esquelético y del estiramiento de los tejidos conectivos elásticos colocados en serie entre las fibras musculares y los huesos. Estas variaciones en las condiciones cinemáticas de las fibras musculares alteran la producción de fuerza por el músculo, incluso si la activación nerviosa del músculo no varía. En la gráfica, la dirección y la inclinación de la pendiente de la superficie en una determinada región representan variaciones en la producción de fuerza debidas a pequeñas perturbaciones en el estado cinemático del músculo. Las pequeñas variaciones en la velocidad en torno al cero crean variaciones especialmente amplias en la fuerza. Estas alteraciones intrínsecas en la fuerza son instantáneas y generalmente tienden a oponerse a las perturbaciones, ayudando a estabilizar el músculo en un estado cinemático determinado.

La activación repetida del músculo causa fatiga

Cuando las fibras musculares se activan de forma repetida, se agotan los suministros de energía y el músculo se fatiga: produce menos fuerza y se reduce el aumento de la fuerza. Cuando están fatigadas, las fibras musculares también tardan más en relajarse (es decir, en aflojarse cuando cesa la activación) porque la relajación es un proceso activo que requiere ATP. Esta prolongación del tiempo de relajación tiene el efecto paradójico de permitir que la fuerza producida por impulsos nerviosos sucesivos se sume con frecuencias más bajas (intervalos entre puntas más largos) que cuando el músculo está reposado. El resultado es que al principio de la fatiga la suma de la fuerza producida por la estimulación tetánica no fusionada disminuye más lentamente que la fuerza de

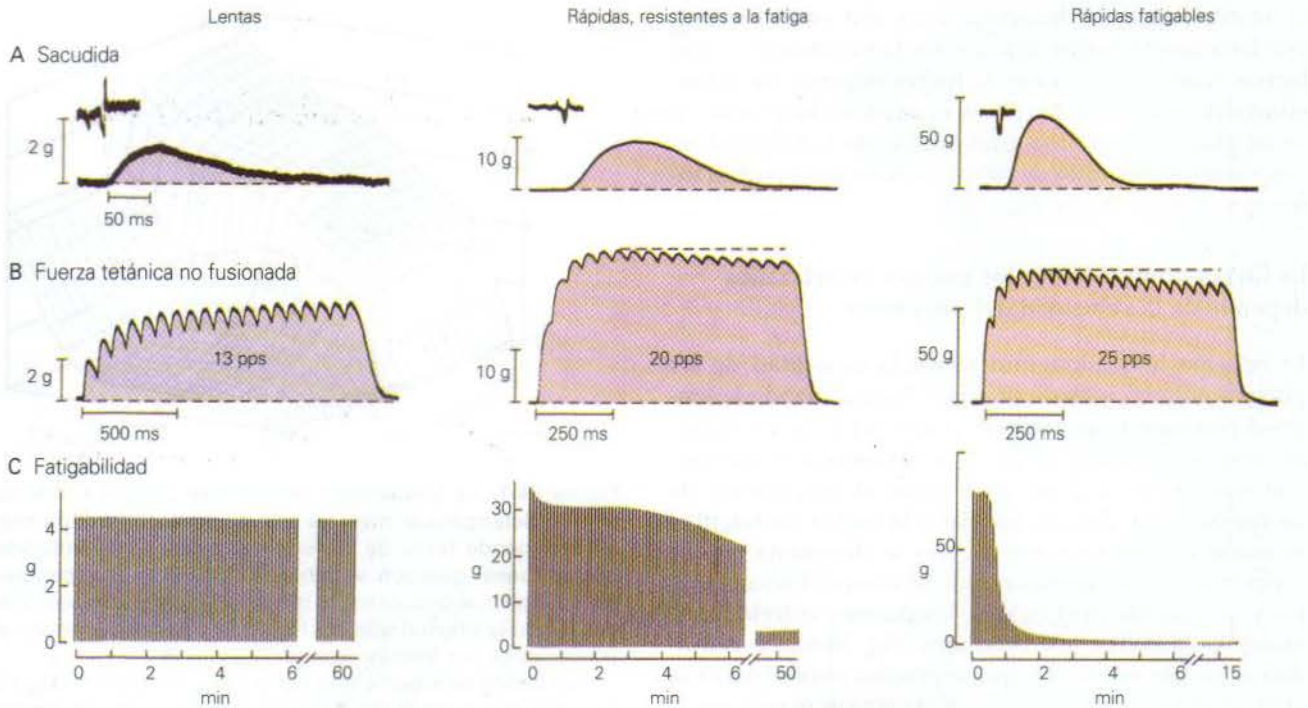


Figura 34-8. Las unidades motoras lentas, rápidas resistentes a la fatiga y rápidas fatigables varían en su sacudida, fuerza tetánica y fatigabilidad. (Tomada de Burke y cols., 1973.)

A. Los trazados muestran las sacudidas de las tres unidades motoras.

B. Contracciones no fusionadas producidas por una salva de estímulos a una velocidad típica de cada unidad motora. Las unidades rápidas producen sacudidas y fuerzas tetánicas mucho mayores que las unidades lentas (la escala vertical está cambiada en cada caso).

C. La fatigabilidad se puede observar en registros de la fuerza producida por la activación sostenida. Las unidades motoras se activaron por salvas de estímulos (40 pulsaciones por segundo) que duraban 0.33 segundos y se repetían cada segundo. En los registros que se muestran aquí una única línea vertical representa la fuerza producida por una contracción, registrada a velocidad lenta. En la unidad lenta la fuerza permanecía básicamente constante durante más de una hora de estimulación repetida. En la unidad rápidamente fatigable la fuerza disminuía bruscamente al cabo de sólo un minuto. La unidad rápida resistente a la fatiga tenía una resistencia sustancial a la fatiga, y la fuerza declinaba lentamente a lo largo de muchos minutos; al cabo de 50 minutos quedaba cierta fuerza residual.

las sacudidas individuales. A medida que se desarrolla la fatiga la frecuencia de activación de las neuronas motoras disminuye para compensar la fuerza sumada. En el capítulo siguiente veremos cómo los receptores de los músculos son sensibles a las variaciones de la tensión y la longitud y pueden compensarlas mediante acciones reflejas sobre las neuronas motoras.

Tres tipos de unidades motoras difieren en la velocidad, la fuerza de contracción y la fatigabilidad

Cualquiera que ha trinchado un pollo asado sabe que sus músculos son de color claro (músculo «blanco») o de color oscuro (músculo «rojo»). Los músculos rojos de las piernas están especializados en estar de pie y caminar, mientras que los músculos blancos que mueven las alas de esta ave que no vuela sólo se emplean ocasionalmente en una enérgica maniobra de escape. Este aspecto característico y las capacidades mecánicas especializadas de cada tipo de músculo derivan de las especializaciones estructurales y de propiedades metabólicas diferentes de las fibras musculares. La mayoría de los músculos de los mamíferos están compuestos de una mezcla de tres tipos de fibras: fibras de contracción lenta y dos tipos de contracción rápida. Todas las fibras musculares inervadas por una neurona motora son del mismo tipo.

Los músculos rojos están compuestos fundamentalmente de fibras de contracción lenta, llamadas también fibras de tipo I. La fuerza generada por las fibras de tipo I aumenta y disminuye de forma relativamente lenta en respuesta a un potencial de acción (Figs. 34-8A y 34-9). Los músculos compuestos de fibras de tipo I pueden producir cantidades de tensión relativamente pequeñas durante largos períodos sin agotar sus reservas de energía. Esta resistencia a la fatiga es consecuencia de su dependencia del catabolismo oxidativo, por el cual se pueden

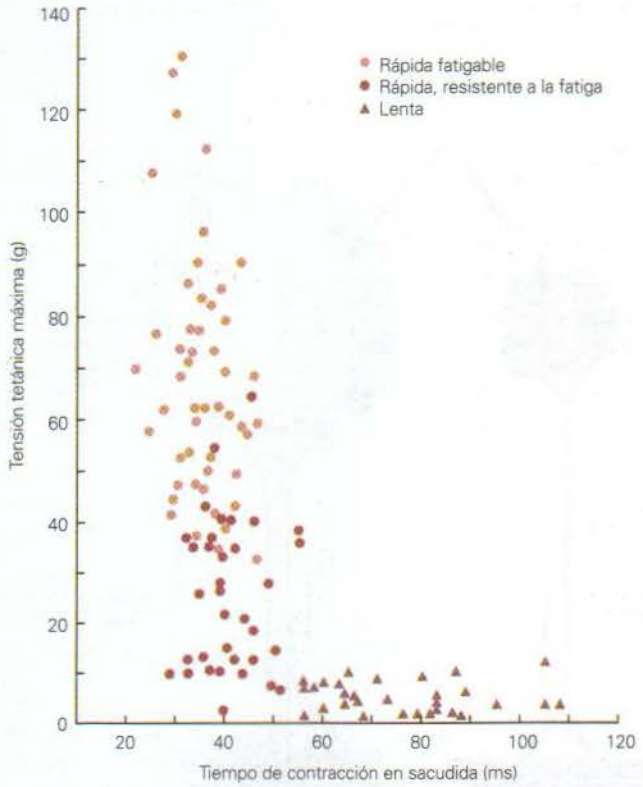


Figura 34-9. Este perfil fisiológico de las unidades motoras en el músculo gastrocnemio de gato muestra las acciones características de las unidades motoras de contracción rápida y contracción lenta. Las unidades rápidas fatigables producen una fuerza mayor que las rápidas resistentes a la fatiga. Las unidades lentas tienen tiempos de sacudida muy largos y generan muy poca fuerza. (Tomada de Burke y cols 1973.)

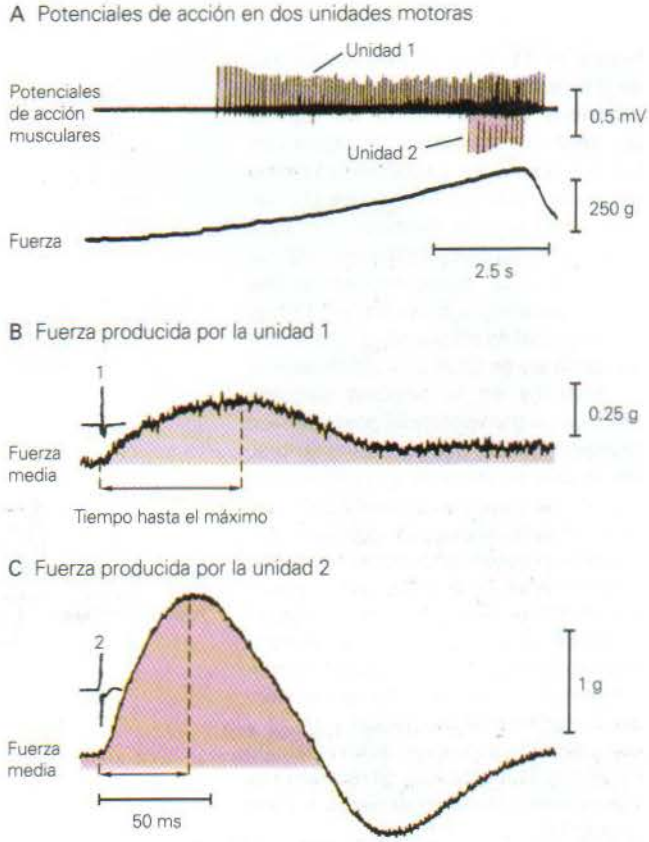


Figura 34-10. Las unidades motoras que producen una pequeña cantidad de fuerza son reclutadas antes que las que generan grandes fuerzas. (Adaptada de Desmedt y Godaux, 1977.)

A. Se registraron simultáneamente los potenciales de acción de dos unidades motoras a través de un único microelectrodo intramuscular (**trazado superior**) mientras el sujeto aumentaba gradualmente la fuerza producida por el músculo (**trazado inferior**). La neurona motora etiquetada como unidad 1 comienza a activarse cerca del principio de la contracción voluntaria y aumenta su ritmo de activación de forma mantenida a medida que aumenta la fuerza. La unidad motora 2 empieza a activarse sólo cerca del máximo esfuerzo y se desconecta en cuanto declina la fuerza.

B-C. Fuerzas medias de sacudida producidas por las unidades motoras 1 y 2. Como muchas unidades motoras no registradas se activan de forma asincrónica pero más o menos al mismo tiempo, no existe una deflexión reconocible del trazado de la fuerza asociado a cada uno de los picos. Para evaluar la fuerza de una sola unidad motora registrada, se alinean y se suman breves segmentos de la fuerza registrada con el tiempo en que ocurre cada pico. Las variaciones de fuerza que no se correlacionan con un determinado potencial de acción, que representan el ruido, se cancelarán unas con otras, mientras que las fuerzas debidas específicamente a ese potencial de acción están ligadas por el tiempo y cada punta añadida se suma de forma constructiva. Con un número suficiente de puntas (normalmente varios cientos de ellas) la evolución temporal de la sacudida resulta evidente, como en los trazados que aquí se muestran. Siguiendo el principio del tamaño en el reclutamiento, la fuerza media producida por la unidad 1, reclutada inicialmente, es inferior a un cuarto de la producida por la unidad 2, mientras que el tiempo desde el inicio hasta la fuerza máxima es aproximadamente el doble.

emplear la glucosa y el oxígeno del torrente circulatorio de forma casi indefinida para regenerar el combustible de ATP del aparato contráctil. Para sostener este metabolismo aerobio, los músculos de contracción lenta están rodeados de una extensa red de capilares. También están dotados de un gran número de mitocondrias y de enzimas oxidativas además de mioglobina, una proteína de hemo que ayuda a ligar y almacenar oxígeno de la sangre. Las fibras rojas individuales producen menos fuerza contráctil que las fibras de contracción rápida porque son más pequeñas y poseen menos filamentos contráctiles.

Los músculos blancos están compuestos fundamentalmente de fibras de contracción rápida, llamadas también de tipo II. La fuerza producida por las fibras tipo II aumenta y disminuye rápidamente (Fig. 34-8). Estas fibras tienen también una forma diferente de miosina; los puentes entrelazados generan fuerza con más eficacia a velocidades de acortamiento rápidas. Las fibras de contracción rápida se dividen generalmente en dos subtipos dependiendo de sus procesos metabólicos y su resistencia a la fatiga. Las *fibras rápidamente fatigables* (tipo IIB) se

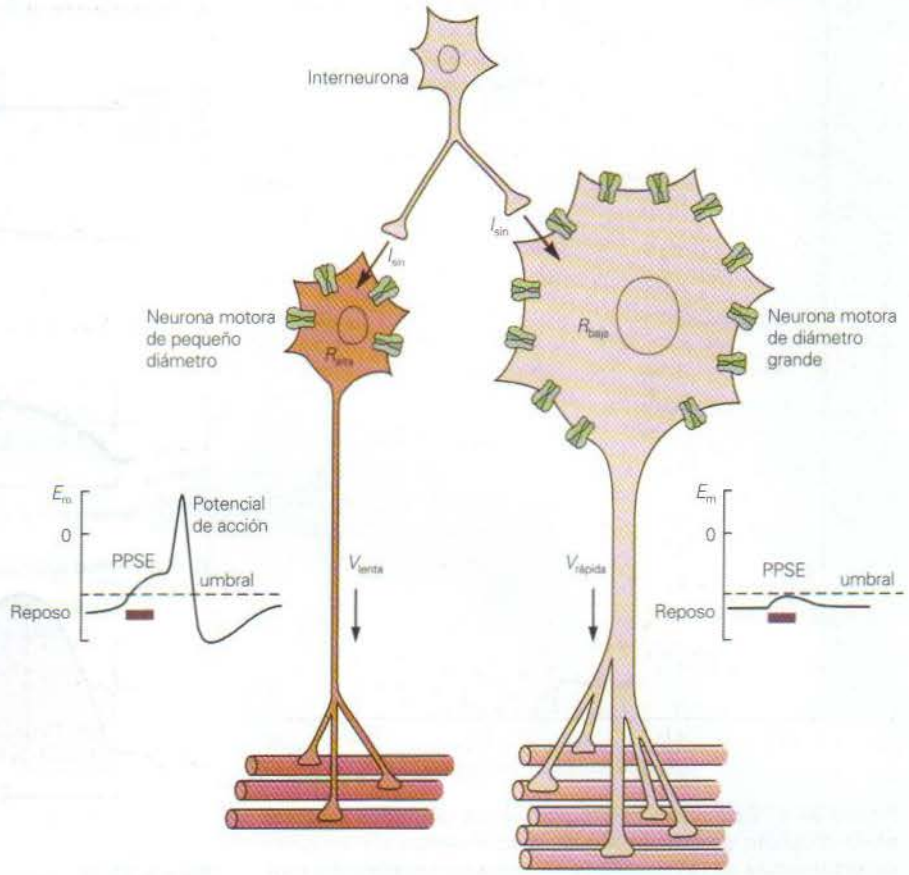


Figura 34-11. **Dos neuronas motoras de diferente tamaño tienen el mismo potencial de membrana de reposo (E_m empieza en el nivel de reposo en los dos trazados) y reciben la misma corriente sináptica excitadora (I_{sin}) de una interneurona medular.** Como la neurona motora pequeña tiene una superficie menor, posee menos canales iónicos paralelos y por lo tanto su resistencia global es mayor (R_{alta}). De acuerdo con la ley de Ohm ($E = IR$) la corriente sináptica en la neurona pequeña produce un gran potencial postsináptico excitador (**PPSE**) que alcanza el umbral, por lo que se produce un potencial de acción. La neurona pequeña también tiene un axón de pequeño diámetro que conduce el potencial de acción de forma relativamente lenta a las pocas unidades motoras que integran su unidad muscular. Por el contrario, la neurona motora grande tiene una superficie mayor, lo que conlleva una menor resistencia transmembranosa global y (R_{baja}) y una menor respuesta subliminar de PPSE en respuesta a I_{sin}. El resultado es que muchas fibras musculares no son reclutadas.

basan en un catabolismo anaerobio para sostener la producción de fuerza. Tienen depósitos de glucógeno relativamente grandes con miras a proporcionar energía para fosforilar rápidamente el ADP a medida que el glucógeno se convierte en ácido láctico. Sin embargo, el rápido agotamiento de los depósitos de glucógeno y la acumulación de ácido láctico limita estas fibras a rápidas explosiones de fuerza, después de las cuales pueden tardar muchas horas en recuperarse por completo. El otro subgrupo de fibras de contracción rápida, *rápidas resistentes a la fatiga* (tipo IIA), combina una dinámica de sacudida y de contracción relativamente rápidas con la suficiente capacidad aerobia como para resistir a la fatiga durante varios minutos.

La fuerza contráctil de una unidad motora depende de la capacidad para generar fuerza de sus tipos de fibras multiplicada por el número de fibras inervadas por la neurona motora. Las neuronas motoras que controlan las fibras de contracción rápida (tipo II) habitualmente inervan muchas fibras grandes, facilitando así su capacidad de producir rápidamente grandes fuerzas (Fig. 34-9). Estas neuronas motoras tienen cuerpos celulares y axones de gran diámetro que conducen los potenciales de acción a gran velocidad.

Las neuronas motoras que controlan las fibras musculares de contracción lenta (tipo I) tienen cuerpos celulares de menor tamaño e inervan un menor número de fibras de un diámetro más pequeño, con lo que su producción de fuerza es mucho menor (hasta el 1 % de la fuerza producida por las unidades rápidamente fatigables). Como cabe esperar, las neuronas motoras que inervan las fibras rápidas resistentes a la fatiga tienden a tener un tamaño y una velocidad intermedios.

Las unidades motoras se reclutan en un orden fijo

Tanto en las contracciones reflejas como en las voluntarias las unidades motoras son reclutadas en un orden fijo desde las más débiles a las más fuertes. Cuando sólo se requiere una pequeña fuerza de un músculo inervado por más de un tipo de unidad motora, esta fuerza es proporcionada de forma casi exclusiva por las unidades de contracción lenta (Fig. 34-10). A medida que se requiere más fuerza se reclutan las fibras rápidas resistentes a la fatiga y después las rápidamente fatigables, en un orden llamativamente preciso de acuerdo con la magnitud de fuerza que produce cada unidad. Al disminuir la fuerza muscular, las unidades motoras se inactivan en orden inverso al de su activación: son las fibras mayores las que interrumpen primero su actividad.

Las propiedades eléctricas de las neuronas motoras determinan sus respuestas a las aferencias sinápticas

El orden de reclutamiento guarda una estrecha correlación con el diámetro y la velocidad de conducción de los axones y con el tamaño de los cuerpos celulares de las neuronas motoras, así como con el tamaño y la fuerza de sus unidades musculares. El umbral de activación de una célula depende de su resistencia eléctrica, que está en relación inversa con su superficie. La misma aferencia sináptica producirá variaciones mayores en el potencial de membrana en células de pequeño diámetro, cuya resistencia eléctrica es elevada, que en células de diámetro mayor (Fig. 34-11). Así, a medida que se incrementa la cantidad neta de aferencia sináptica excitadora a un núcleo motor, las neuronas motoras individuales alcanzan niveles liminares de despolarización en orden de tamaño: las más pequeñas se activan primero y las mayores al final. Éste es el principio del tamaño del reclutamiento de las neuronas motoras.

El reclutamiento ordenado por tamaño tiene dos finalidades importantes. Primero, reduce al mínimo el desarrollo de fatiga permitiendo que se empleen la mayor parte del tiempo las fibras resistentes a la fatiga, manteniendo en reserva las fibras más fatigables hasta que sean necesarias para lograr una contracción más potente. Un gato emplea la mitad de las unidades motoras del extensor del tobillo para permanecer en pie y caminar, actividades que requieren aproximadamente el 20 % de la fuerza máxima del músculo. Sólo durante los movimientos potentes y rápidos, como el salto, se reclutan el resto de las unidades. Así, el 80 % de la fuerza muscular total se mantiene en reserva para el uso transitorio en las conductas predadoras o de huida. En segundo lugar, el reclutamiento ordenado por tamaño asegura que el incremento de la fuerza generado por la activación sucesiva de unidades motoras será más o menos proporcional al nivel de fuerza con que es reclutada cada unidad individual. En condiciones naturales las neuronas motoras medulares reciben aferencias sinápticas de muchos orígenes (p. ej., aferencias sensitivas, interneuronas medulares, proyecciones descendentes), haciendo que sus potenciales de membrana fluctúen hasta cierto punto al azar. Durante una tarea motora fina que requiera sólo una pequeña cantidad de fuerza realizada por unas pocas unidades de contracción lenta, el reclutamiento al azar de unidades motoras de fatigabilidad rápida, cuya contracción podría ser mayor que la de todas las unidades lentas combinadas, podría alterar gravemente la realización de la tarea.

La fuerza de contracción depende del número de unidades motoras reclutadas y de sus frecuencias individuales de activación

Cuando un núcleo motor comienza a ser activado por aferencias periféricas o descendentes, las neuronas motoras individuales comienzan a activarse a una frecuencia regular baja (5 a 10 impulsos por minuto en los seres humanos). Esto tiene como consecuencia una salva de contracciones parcialmente fusionadas en las fibras musculares diana. A medida que aumenta la aferencia sináptica excitadora neta al núcleo, el ritmo de activación de las células aumenta y otras neuronas motoras, ligeramente mayores, alcanzan su umbral de activación, añadiendo también su fuerza. De esta forma aumenta gradualmente el nivel medio de fuerza producido por el músculo (Fig. 34-12). La fuerza global de contracción depende tanto del número como del tamaño de las unidades motoras activas y de sus frecuencias individuales de activación (Véase Fig. 34-4D). Como los potenciales de acción de las distintas unidades motoras son asincrónicos, las diferentes contracciones no fusionadas producidas por todas las unidades motoras activas se mezclan en una contracción uniforme.

Los movimientos son producidos por el trabajo coordinado de muchos músculos que actúan sobre las articulaciones esqueléticas

El cuerpo humano posee más de 250 músculos, cada uno de los cuales ejerce una acción diferenciada sobre una o más articulaciones. El sistema nervioso podría estar diseñado, en principio, para controlar cada músculo de forma independiente, produciendo cualquier combinación de fuerzas alcanzables en cada uno de ellos. Sin embargo, esto generaría una gran redundancia nerviosa. De hecho, el sistema nervioso ha de aprender qué músculos debe usar para realizar un movimiento, fundamentalmente por la exploración de ensayo y error de las ventajas mecánicas de las distintas combinaciones de músculos. La

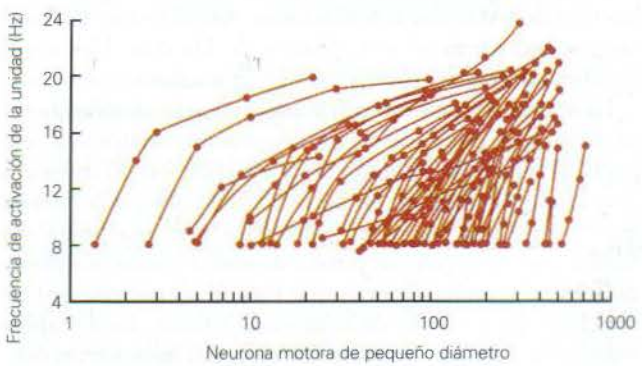


Figura 34-12. Para las tareas motoras que requieren un incremento lento de la fuerza, se reclutan gradualmente unidades motoras, de una en una, y su ritmo de activación se incrementa progresivamente. Las unidades se activan a unos 8 Hz cuando son reclutadas inicialmente y su ritmo de activación se incrementa al hacerlo la carga sobre el músculo. El registro procede de un extensor común de los dedos de un ser humano. (Adaptado de Monster y Chan, 1977.)

idoneidad de determinados músculos depende de la distribución de tipos de fibras, así como de la disposición mecánica de las fibras (la estructura muscular). La elección de una determinada combinación de músculos influye en la eficiencia de la ejecución y la capacidad de recuperarse de forma grácil de una perturbación inesperada. El control espacial y temporal de las distintas combinaciones de músculos está mediado por patrones divergentes y convergentes de conexión de aferentes primarias, interneuronas y axones descendentes en el seno de la médula espinal.

Los músculos tienen acciones diferentes en cada articulación

La articulación más simple es una bisagra, como el codo o las articulaciones interfalángicas. Estas articulaciones sólo permiten un movimiento hacia delante y hacia atrás en un solo plano. Como los músculos tiran pero no pueden empujar, las articulaciones de tipo bisagra requieren al menos dos músculos que tiren en direcciones opuestas, los llamados músculos *antagonistas*. La mayoría de las articulaciones no son así de simples y tienen al menos un arco limitado de movimiento en más de un plano. Por ejemplo, el tobillo permite una gran amplitud de flexión y extensión junto con grados menores de rotación axial y de inversión-eversión. Las articulaciones esféricas, como el hombro y la cadera, permiten amplios arcos de movimiento en los tres ejes de rotación posibles. Pocas articulaciones se mueven en traslación, en vez de en rotación, como el deslizamiento de la escápula sobre el tronco. El número de ejes de movimiento diferentes, controlables de forma independiente, de una articulación, se denominan grados de libertad, y van desde uno, en el caso de una articulación de bisagra simple, hasta un máximo de 6 (tres rotaciones y tres traslaciones). En una extremidad multiarticular el grado de libertad es la suma de los grados de libertad de todas sus articulaciones. Así, el brazo (sin contar los dedos), tiene siete grados de libertad: tres en el hombro, uno en el codo y tres en la muñeca.

La acción de un músculo sobre una articulación de bisagra simple depende de su orientación anatómica respecto al centro de rotación de la articulación. El músculo más cualquier tendón en serie actúan como una cuerda que tira de una palanca o que pasa por una polea, de forma que su acción se puede describir como momento de torsión o *torque* (fuerza que rota una articulación) de acuerdo con las leyes de la mecánica física. La distancia más corta desde la línea de tracción del músculo al centro de la articulación recibe el nombre de *brazo de momento*, medida en un plano perpendicular al eje de rotación de la articulación (Fig. 34-13). Esta distancia puede cambiar a medida que varía el ángulo de la articulación; por ejemplo, los músculos flexores del codo pasan más cerca del centro de rotación cuando el codo está en extensión completa que cuando está en posición intermedia. Un músculo con un gran brazo de momento puede generar un gran momento de torsión pero a expensas de grandes cambios de longitud y velocidad. La acción de un músculo sobre una articulación con varios grados de libertad se puede computar para cada eje de rotación basándose en los mismos principios geométricos. En articulaciones más complejas los brazos de momento de los músculos a menudo cambian de formas complicadas, como resultado de los desplazamientos de los centros de

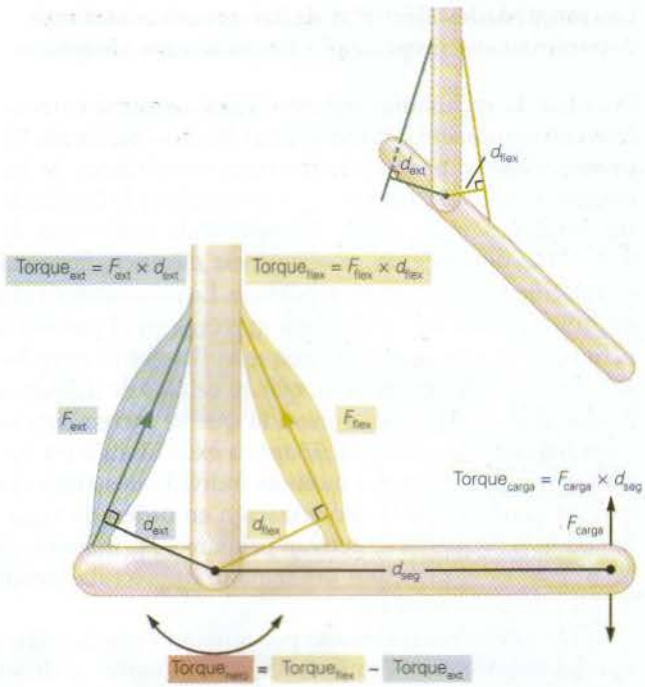


Figura 34-13. Cada músculo produce un momento de torsión en una articulación que es el producto de la fuerza contráctil (F) y su brazo de momento (*moment arm*) (d) sobre esta articulación. El brazo de palanca de un músculo se define como la longitud de una perpendicular que va desde la línea de tracción del músculo hasta el eje de rotación de la articulación (puede ser necesario extender la línea de tracción más allá del músculo para construir esa perpendicular, como se ha hecho en d_{ext} en el recuadro). El brazo de momento en una posición angular concreta a menudo se determina experimentalmente midiendo la variación de la longitud del músculo producida por una pequeña variación de la posición angular y calculando trigonométricamente el brazo de momento efectivo.

El momento de torsión neto sobre una articulación es la suma de los momentos de torsión de todos los músculos que la atraviesan. Los músculos antagonistas que se muestran aquí (ext = extensor; flex = flexor) producen momentos de torsión de dirección opuesta, de forma que el momento de torsión neto es la diferencia entre los momentos de torsión producidos por cada uno de ellos. Si la extremidad está en reposo, el momento de torsión neto producido por los músculos ha de estar antagonizado por un par igual y opuesto, como el que causaría la fuerza de una carga en el extremo del segmento de una extremidad. Si esta fuerza externa (F_{carga}) se mide perpendicularmente al eje largo del segmento de la extremidad, entonces este momento de torsión externo ($Torque_{carga}$) es el producto de la F_{carga} por la longitud del segmento (d_{seg}), que es el brazo de momento de F_{carga}).

rotación y las rutas de los tendones en torno a las protuberancias óseas y a las vainas de tejido conectivo.

Las variaciones rápidas del momento de torsión de una articulación implican la activación secuencial de músculos agonistas y antagonistas

El sistema nervioso controla los momentos de torsión de las articulaciones variando la frecuencia de los potenciales de acción en las neuronas motoras. Como tanto la instauración de la fuerza, al inicio de la actividad nerviosa, como su disminución, cuando la actividad nerviosa decae, son lentos, la fuerza muscular no puede seguir las variaciones rápidas en la activación de neuronas (Fig. 34-14A). Sin embargo, para muchas tareas es necesario producir momentos de torsión que aumentan y disminuyen rápidamente. El sistema nervioso lo consigue activando más enérgicamente un músculo agonista y después activando un antagonista con un ligero retraso, de forma que el exceso de momento de torsión agonista encuentra la oposición del antagonista (Fig. 34-14B).

Para vencer la inercia es necesaria la fuerza muscular

El movimiento del cuerpo depende de más factores aparte de las propiedades contráctiles de los músculos agonistas y antagonistas. También depende de la interacción de fuerzas externas como la gravedad, de las limitaciones mecánicas de las articulaciones y ligamentos, y de las leyes de la física que gobiernan el movimiento de masas.

Las leyes de la mecánica de Newton dictan que la velocidad de un objeto cambiará si y sólo si actúa sobre ella una fuerza externa. Para que el cuerpo permanezca inmóvil ante una fuerza externa como la gravedad, los músculos deben aplicar una fuerza igual y contraria. En cambio, es necesaria una fuerza muscular para acelerar una extremidad desde el reposo y para frenarla de nuevo una vez alcanzada la nueva posición. Esto explica por qué los movimientos rápidos a menudo se acompañan de secuencias de activación de músculos agonistas y antagonistas (Fig. 34-15).

Para provocar rigidez en las articulaciones se puede emplear la fuerza muscular

Los movimientos de cualquier articulación atravesada por un músculo tienden a cambiar la longitud y la velocidad de ese músculo, con independencia de que el movimiento se deba a la acción del propio músculo, a la de otros músculos, o a fuerzas externas. Como la fuerza producida por un músculo depende de su longitud y de la velocidad a la que varía su longitud, el movimiento articular provoca una variación instantánea de la fuerza muscular sin modificar su estado de activación. A primera vista esto podría parecer una complicación desafortunada, que requiere más computación compensadora por el sistema nervioso. De hecho, el sistema nervioso emplea con gran provecho estas propiedades para afrontar perturbaciones inesperadas.

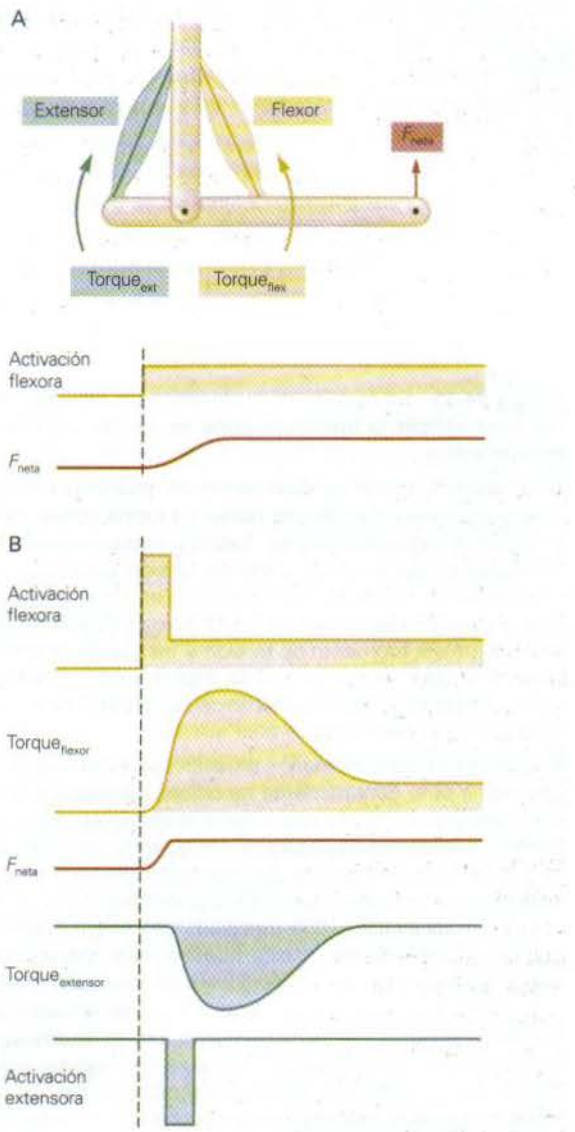


Figura 34-14

A. La capacidad de un músculo para ejercer fuerza rápidamente está limitada por la tasa relativamente lenta del incremento de su fuerza contráctil después de la activación eléctrica de sus neuronas motoras.

B. El sistema nervioso puede aumentar más rápidamente el momento de torsión empleando una descarga inicial mayor de actividad neuronal motora, pero después debe evitar que el momento de torsión neto rebase el nivel deseado. No puede desconectar el músculo agonista con la rapidez suficiente porque el tiempo de descenso de la fuerza contráctil es incluso más lento que el de ascenso. El sistema nervioso resuelve este problema activando brevemente el músculo antagonista poco después de activar el agonista, de forma que el momento de torsión negativo del antagonista contrarresta el exceso esperado del agonista. En esta figura y en las siguientes la activación muscular y el momento de torsión se muestran como positivos en el caso del agonista y como negativos para el antagonista. En el trabajo experimental la activación eléctrica se estima con frecuencia rectificando y suavizando la señal registrada del EMG, una forma de onda de corriente alterna de amplitud regulada y banda ancha cuya amplitud guarda una estrecha correlación con la activación agregada de las fibras musculares en el músculo entero.

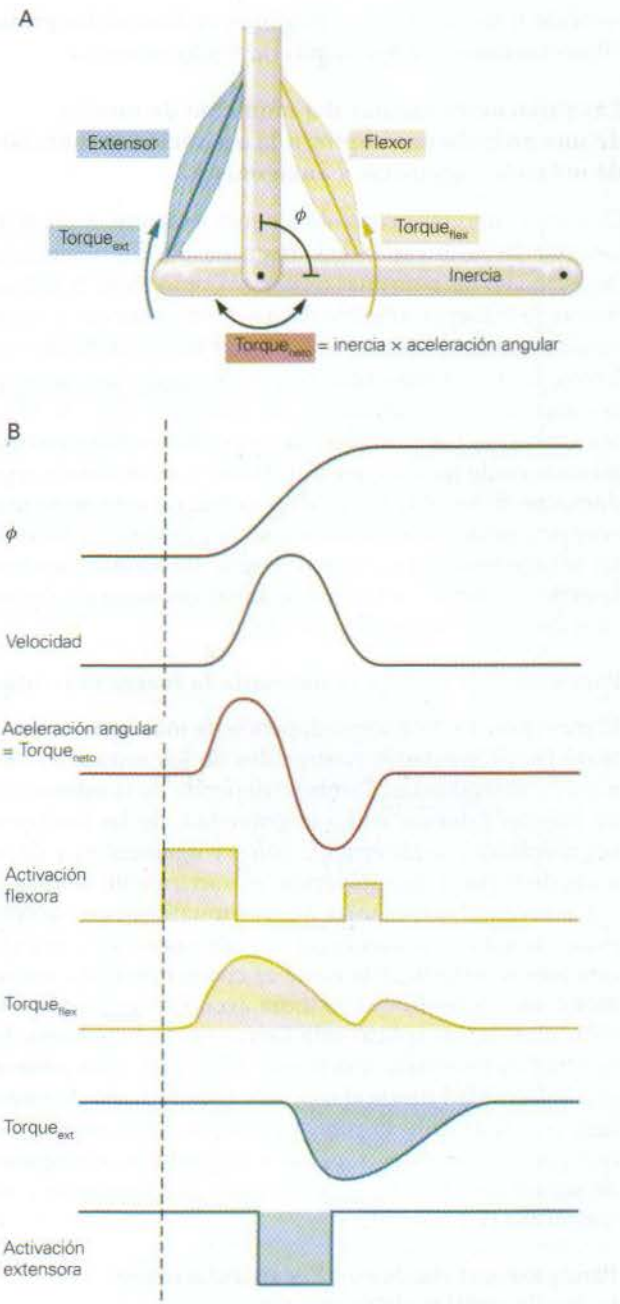


Figura 34-15. Se requieren momentos de torsión musculares para vencer la inercia cuando se inician y detienen los movimientos

A. De acuerdo con la ley de Newton, es necesaria la fuerza para modificar la velocidad de una masa. La forma común de la relación para la traslación lineal es: fuerza = masa × aceleración. Los músculos producen momentos de torsión para rotar la masa inercial de un segmento del esqueleto en torno a una articulación. Para el momento de torsión, la forma equivalente de la Ley de Newton es: momento de torsión = inercia de rotación × aceleración angular, donde la inercia depende de la masa del segmento de la extremidad, así como de su distribución a lo largo de la longitud del segmento.

B. Cuando los seres humanos mueven sus extremidades de una posición a otra, generalmente modifican los ángulos articulares con suavidad, de forma que la velocidad angular sigue un perfil simétrico, en forma de campana. De acuerdo con la ley de Newton, esto requiere pulsos de momento de torsión iguales y opuestos para producir las correspondientes fases de aceleración y desaceleración. Los músculos flexores y extensores se activan sucesivamente, como muestran sus niveles de activación y las contribuciones individuales de sus momentos de torsión. Como el descenso relativamente lento de la fuerza contráctil tendería a provocar que el momento de torsión de desaceleración del músculo extensor fuera excesivo, a menudo se incluye una tercera fase pequeña de actividad (del músculo flexor) para detener la extremidad exactamente en el objetivo, en especial en los movimientos rápidos. (El ángulo de la articulación ϕ se representa invertido, de forma que la flexión es hacia arriba.)

Cuando permanecemos en pie, se requiere poca o ninguna actividad muscular para estabilizar el cuerpo sobre las articulaciones de los tobillos. Pero consideremos el problema de tratar de permanecer en pie sobre la cubierta de un pequeño barco cabeceando en el agua. Ahora es necesario aplicar grandes fuerzas rápidamente, con el fin de tirar del centro de gravedad desde cualquier posición. Al contraer los músculos del tobillo antes de que se produzcan estas perturbaciones, aumentamos la rigidez en esa articulación (es decir, la fuerza producida por un determinado cambio de longitud en las dos direcciones aumenta). Cuando el cuerpo es empujado rápidamente en una dirección, los músculos que normalmente tiran en esa dirección se acortan repentinamente y su tensión disminuye de forma brusca, mientras que los que tiran en dirección opuesta se alargan repentinamente y su fuerza aumenta. Además, como el músculo está activo, se puede aprovechar la relación fuerza-velocidad de los músculos que se contraen simultáneamente. Las variaciones resultantes de la fuerza son bastante grandes y precisamente en la dirección necesaria para mantener el equilibrio (Fig. 34-16). Además, esas variaciones intrínsecas de la fuerza activa son instantáneas. Incluso la res-

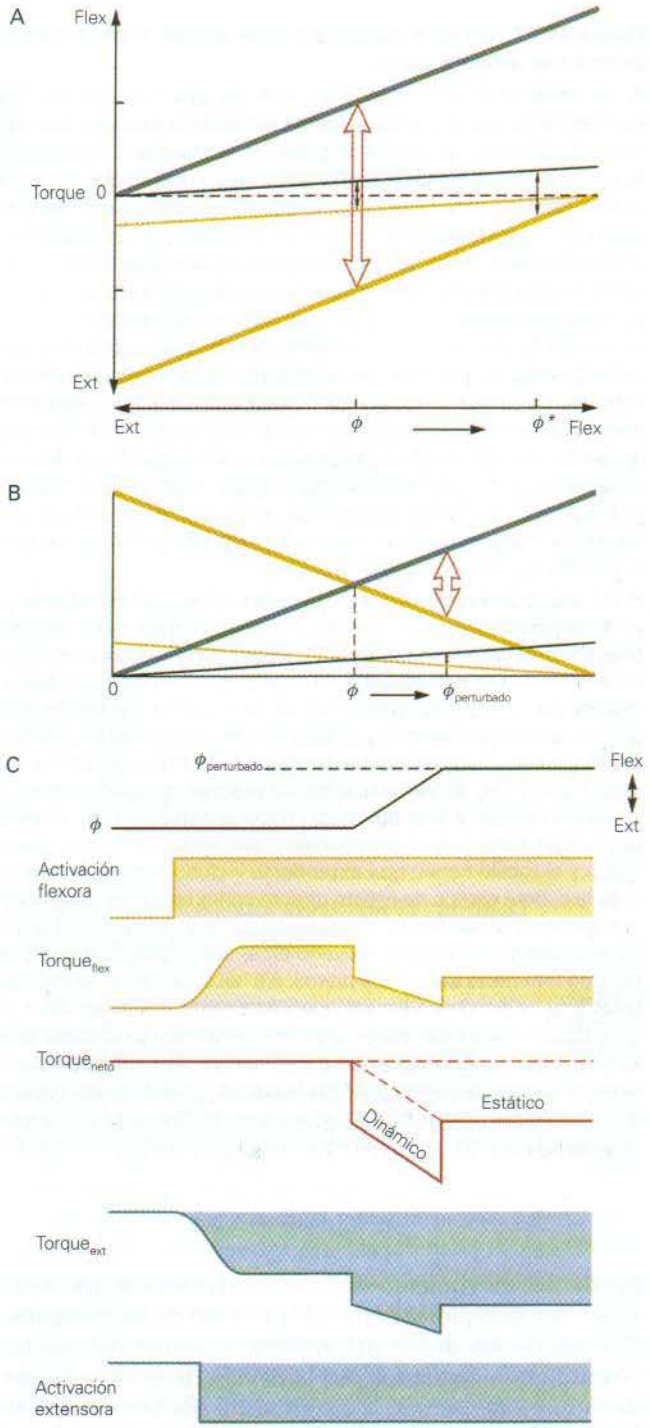


Figura 34-16. Las propiedades mecánicas intrínsecas de los músculos restauran las fuerzas cuando una extremidad es perturbada.

A. Debido a las formas de las relaciones fuerza-longitud activa y pasiva (véase Fig. 34-5) los músculos son como resortes, ya que aumentan su producción total de fuerza a medida que son estirados. La pendiente de la relación (el cociente entre fuerza y longitud) es equivalente a la rigidez del muelle. Este cociente puede variar en función del nivel de activación del músculo. Para un par de músculos antagonistas como el que se muestra, las relaciones fuerza-longitud pueden representarse como relaciones entre momento de torsión y ángulo articular (ϕ) con signos opuestos. Cuando las amplitudes de momento de torsión son iguales y contrarias, la extremidad se encontrará en reposo en posición de equilibrio. Una posición de equilibrio determinada (ϕ) puede lograrse con diferentes grados de activación simultánea de los antagonistas, en tanto que sus momentos de torsión sean iguales y contrarios. Si varía la activación relativa de los dos músculos, la extremidad se moverá a una nueva posición de equilibrio, ϕ^*.

B. La forma más fácil de ver cómo interaccionan entre sí los dos momentos de torsión contrarios es invirtiendo uno de ellos y ver dónde hacen intersección. Si la articulación está desplazada de la posición de equilibrio, ϕ, a un nuevo ángulo, $\phi_{perturbado}$, mientras permanecen constantes los niveles de activación de los músculos, se producirá un momento de torsión neto que se opone al desplazamiento y que es igual a la diferencia entre los dos momentos de torsión en el nuevo ángulo (**flechas rojas**). El momento de torsión de resistencia es mucho mayor cuando se logran los mismos ángulos articulares con niveles mayores de coactivación muscular (**líneas gruesas, empinadas**).

C. El sistema nervioso aprovecha las relaciones fuerza-longitud y fuerza-velocidad intrínsecas del músculo para producir una fuerza de resistencia contra perturbaciones repentinas. Mediante la contracción simultánea de los flexores y extensores, como se muestra en los trazados de activación, el momento de torsión neto antes de la perturbación no varía y la articulación permanece igual pero la rigidez aumenta. Cuando se produce una perturbación en el ángulo de la articulación, el estiramiento del músculo extensor y el acortamiento del flexor provocan un gran momento de torsión de resistencia que se produce antes de que cualquier reflejo pudiera producir un cambio en la activación muscular. Este momento de torsión tiene dos componentes: un gran cambio dinámico producido por la relación fuerza-velocidad de los dos músculos activos y una fuerza estática más pequeña debida a la relación fuerza longitud. Esta respuesta intrínseca suele estar complementada con efectos reflejos posteriores sobre la activación muscular mediados por receptores de estiramiento situados en los músculos y sus proyecciones hacia las interneuronas y las neuronas motoras medulares (véanse los capítulos siguientes).

puesta refleja más rápida a la información sensitiva sobre la perturbación requiere unos 50 ms para viajar desde los sensores a la médula espinal y de ella a lo largo de los axones motores, seguidos de otros 50 ms de retraso para los procesos de acoplamiento excitación-contracción para modificar la producción de fuerza por el músculo. Una desventaja de la contracción simultánea es que se ha de iniciar y mantener antes de que se produzca la perturbación, lo que incrementa el coste metabólico y el riesgo de fatigar los músculos.

Los músculos actúan en más de una articulación

Más de la mitad de los músculos del cuerpo atraviesan más de una articulación. La capacidad de un músculo multiarticular de producir fuerza en una articulación de-

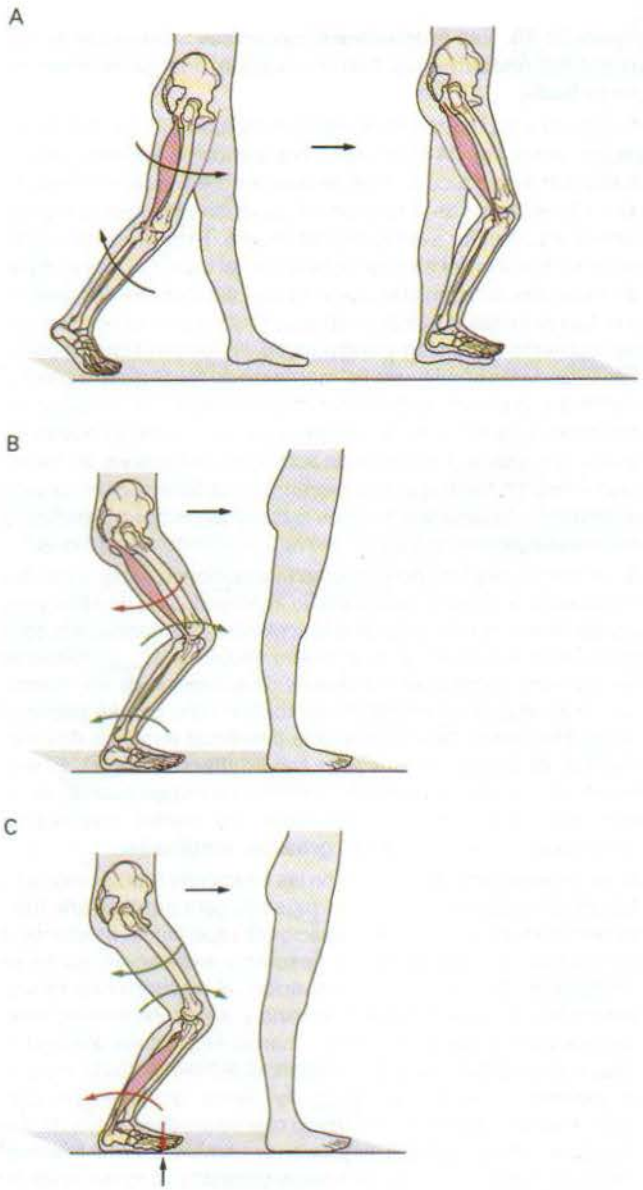


Figura 34-17. Un solo músculo puede afectar al movimiento de muchas articulaciones.

A. Muchos músculos atraviesan más de una articulación. Por ejemplo, el bíceps crural de la pierna extiende la cadera y flexiona la rodilla. Durante la fase de impulso de la marcha la rodilla está flexionada, lo que tiende a acortar el bíceps crural, mientras que la cadera también está flexionada, lo que tiende a alargarlo (**flechas negras**). Si se realizara la flexión de la cadera por un flexor monoarticular de la rodilla, el músculo tendría que trabajar duro y consumir mucha energía para lograr la fuerza necesaria a la vez que se acortara rápidamente. Se obtiene el mismo momento de torsión de flexión de la rodilla con mucha mayor facilidad gracias al bíceps crural biarticular, que está trabajando en condiciones isométricas o incluso de alargamiento activo. El momento de torsión de extensión de la cadera producido por los bíceps crurales también es deseable, porque ayuda a desacelerar la velocidad hacia delante de la pierna preparándola para colocar el pie en el suelo. El músculo biarticular de rigidez aumentada actúa como un puntal para transmitir momento de un segmento articular a otro sin realizar por sí mismo mucho trabajo mecánico.

B y **C.** Los músculos producen momentos de torsión directamente en las articulaciones que atraviesan (**flechas rojas**), pero también causan aceleraciones extensas, y a veces contrarias a la intuición, en articulaciones remotas (**flechas verdes**). Cuando permanecemos en pie, los músculos extensores de la cadera y el tobillo inducen un cambio similar en la posición de tres articulaciones (cadera, rodilla y tobillo). La gran inercia de rotación del tronco se opone a la caída hacia atrás, de forma que los extensores monoarticulares de la cadera tienden a tirar del muslo hacia la extensión (**B**). El peso del cuerpo evita que el pie resbale hacia atrás, de forma que la rodilla y el tobillo tienen que extenderse incluso aunque el músculo de la cadera carece de efecto directo sobre estas articulaciones. Los extensores del tobillo afectan a la aceleración de la rodilla y la cadera cuando el pie está apoyado en el suelo, debido a que sólo pueden tirar hacia atrás de la pierna, sin hacer la flexión plantar del pie (**C**). Si se les dejara actuar indefinidamente, los extensores de la cadera, la rodilla y el tobillo tendrían resultados posturales diferentes, pero las aceleraciones a corto plazo son similares en su capacidad para mantener estirada la pierna. Cuando están tranquilamente de pie, los seres humanos rotan de forma natural los extensores de la cadera, la rodilla y el tobillo para reducir al mínimo la fatiga.

pende del movimiento de la otra articulación que atraviesa. Por ejemplo, la fuerza de prensión de los músculos flexores de los dedos del antebrazo disminuye mucho cuando están acortados por la flexión de la articulación de la muñeca, porque la longitud de sus sarcómeros se vuelve desventajosamente corta (véase Fig. 34-5).

En la mecánica física el trabajo se realiza cuando una fuerza actúa a lo largo de una distancia. Si el movimiento de dos articulaciones neutraliza los efectos de alargamiento y acortamiento de un músculo multiarticular, el músculo no puede realizar mucho trabajo mecánico por sí mismo porque ejerce su fuerza a lo largo de una variación de longitud de cero. Sin embargo, puede ser útil activar el músculo con el fin de que actúe como un puntal rígido en un pantógrafo (Fig. 34-17A). En este caso, el músculo ejerce la fuerza durante un período que representa el momento en la mecánica física. Esta ligazón transfiere de forma económica momento de un segmento corporal a otro. Esto puede aumentar notablemente la eficiencia de una tarea rítmica como andar, en la que es necesario acelerar y desacelerar segmentos concretos de la extremidad en cada paso.

Aunque un músculo sólo produce momento de torsión en la articulación que atraviesa, este momento de torsión puede afectar perfectamente al movimiento de otras articulaciones por todo el cuerpo por las interacciones mecánicas debidas a la unión de las partes del esqueleto (Fig. 34-17B,C) Por ejemplo, el músculo sóleo sólo atraviesa la articulación del tobillo y sólo produce un momento de torsión extensor en el tobillo. Sin embargo, al permanecer en pie

con el peso del cuerpo sobre el pie, la contracción del sóleo produce una rotación hacia atrás de la pierna, que tira de las articulaciones de la rodilla y la cadera hacia la extensión.

La contracción de un músculo para acelerar un segmento corporal causa efectos mecánicos que se propagan hacia atrás y adelante por las articulaciones del esqueleto. Por ejemplo, si se flexiona el codo con la mano en pronación (la palma hacia abajo), la muñeca y los dedos tienden a quedar atrás y flexionarse, a menos que los músculos extensores se activen a la vez que los flexores del codo. De forma similar, el tronco será impulsado hacia delante, a menos que la contracción de los músculos axiales y de la pierna aumente su rigidez.

Aunque podemos describir y planificar los movimientos en términos simples (por ejemplo, «doblar el codo»), la ejecución de los movimientos por los sistemas motores se tiene que anticipar y corregir éstas y otras muchas consecuencias de la dinámica física. De hecho, los primeros músculos en ser reclutados cuando uno intenta mover el brazo lo más rápidamente posible están en las piernas, a pesar de su mayor distancia al cerebro. El sistema nervioso aprende normalmente a programar sus órdenes motoras de esta forma, a través de una prolongada práctica en la lactancia y al principio de la niñez. Sin embargo, las variaciones de la masa corporal y de la fuerza muscular a lo largo de toda la vida hacen necesario un ajuste continuo de los programas motores, y éstos a su vez dependen de un flujo continuo de retroacción desde los músculos, proporcionado por los receptores de los músculos y las articulaciones (Capítulo 36).

Resumen

El aparato locomotor es el aparato mecánico mediante el cual nuestro sistema nervioso interacciona con el mundo exterior. Las propiedades mecánicas de los músculos se han conservado en gran medida por toda la filogenia de los vertebrados, y estas propiedades han sido un determinante fundamental de la configuración y adaptación de los mecanismos nerviosos del movimiento. Para un ingeniero, los músculos pueden parecer unos transductores muy imperfectos de energía eléctrica y química en energía mecánica. Responden de forma bastante lenta a las variaciones de la frecuencia de los potenciales de acción que llegan a ellos, y la fuerza que generan en respuesta a la aferencia nerviosa varía de forma no lineal con su longitud, velocidad e historia de activación. Sin embargo, muchas de estas propiedades ayudan al aparato locomotor a ser robusto desde el punto de vista mecánico, y tolerante al ruido de computación y a las demoras del sistema nervioso.

El rendimiento motor mejora a medida que aprendemos a manejar adecuadamente las numerosas perturbaciones de la maquinaria musculoesquelética que se producen durante los movimientos realizados con destreza. Estas perturbaciones pueden ser externas, como las producidas por cargas o alteraciones del equilibrio impredecibles. Pueden ser también internas, debidas al propio sistema nervioso; por ejemplo, el ruido de membrana afecta al reclutamiento de unidades motoras individuales, lo que hace que la fuerza producida por los músculos sea hasta cierto punto impredecible. Cuando el cerebro decide realizar un programa motor para efectuar una tarea tiene en cuenta la experiencia almacenada con estas diversas perturbaciones. También pondera la importancia de la velocidad frente a la precisión, la disposición a consumir energía, y la capacidad de tolerar retrasos de transmisión en los circuitos nerviosos.

El encéfalo pone en marcha un programa motor de movimiento de la extremidad enviando señales a la médula espinal. Algunas de esas señales se transmiten directamente a las neuronas motoras, pero la mayoría hace relevos a través de diversas interneuronas. La mayoría de las interneuronas medulares reciben también aferencias convergentes de muchas modalidades somatosensitivas. A su vez, se proyectan de forma directa e indirecta a muchos núcleos motores diferentes. Así, una única motoneurona es bombardeada por aferencias sinápticas, y el resultado neto determina si alcanza un umbral y por tanto si las fibras musculares que controla participarán en un programa motor.

Gerald E. Loeb
Claude Ghez

Lecturas seleccionadas

Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. 1994. *Myology.* New York: McGraw-Hill.

Freund H-J. 1983. Motor unit and muscle activity in voluntary motor control. Physiol Rev 63:387-436.

Hill AV. 1970. *First and Last Experiments in Muscle Mechanics.* London: Cambridge Univ. Press.

Huxlev AF. 1974. Review lecture: muscular contraction. J Physiol (Lond) 243:1-43.

Lieber RL. 1992. *Skeletal Muscle Structure and Function: Implications for Rehabilitation and Sports Medicine.* Baltimore: Williams & Wilkins.

Loeb GE, Gans C. 1986. *Electromyography for Experimentalists.* Chicago: Univ. Chicago Press.

McComas AJ. 1996. *Skeletal Muscle: Form and Function.* Champaign, IL: Human Kinetics.

Needham DM. 1971. *Machina Carnis. The Biochemistry of Muscular Contraction and Its Historical Development.* Cambridge, England: Cambridge Univ. Press.

Vrbova G. 1995. *Nerve-Muscle Interaction,* 2nd ed. New York: Chapman & Hall.

Zajac FE. 1990. Muscle and tendon: properties, models, scaling and application to biomechanics and motor control. CRC Crit Rev Biomed Eng 17:319-411.

Referencias

Alexander RM, Bennet-Clark HC. 1977. Storage of elastic strain energy in muscle and other tissues. Nature 265:114-117.

Bloom W, Fawcett DW. 1975. *A Textbook of Histology*, 10th ed. Philadelphia: Saunders.

Brown IE, Satoda T, Richmond FJR, Loeb GE. 1998. Feline caudofemoralis muscle. Muscle fiber properties, architecture, and motor innervation. Exp Brain Res 121:76-91.

Brown IE, Scott SH, Loeb GE. 1996. Mechanics of feline soleus. II. Design and validation of a mathematical model. J Muscle Res Cell Motil 17:205-218.

Burke RE, Levine DN, Tsairis P, Zajac FE. 1973. Physiological types and histochemical profiles in motor units of the cat gastrocnemius. J Physiol (Lond) 234:723-748.

Burke RE, Rudomin P, Zajac FE III. 1976. The effect of activation history on tension production by individual muscle units. Brain Res 109:515-529.

Calancie B, Bawa P. 1990. Motor unit recruitment in humans. In: MD Binder, L Mendell (eds). *Orderly Recruitment of Motor Units*, pp. 75-95. New York: Oxford Univ. Press.

Catterall WA. 1991. Excitation-contraction coupling in vertebrate skeletal muscle: a tale of two calcium channels. Cell 64:871-874.

Desmedt JE, Godaux E. 1977. Ballistic contractions in man: characteristic recruitment pattern of single motor units of the tibialis anterior muscle. J Physiol (Lond) 264:673-693.

Feldman AG, Adamovich SV, Levin ME 1995. The relationship between control, kinematic and electromyographic variables in fast single-joint movements in humans. Exp Brain Res 103:440-450.

Gans C, DeVree F. 1987. Functional bases of fiber length and angulation in muscle. J Morphol 192:63-85.

Gielen S, Schenau G, Tax T, Theeuwen M. 1990. The activation of mono- and bi-articular muscles in multi-joint movements. In: J Winters, S Woo (eds). *Multiple Muscle Systems: Biomechanics and Movement*, pp. 303-311. New York: Springer-Verlag.

Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. 1966. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. J Physiol (Lond) 184:170-192.

He J, Levine WS, Loeb GE. 1991. Feedback gains for correcting small perturbations to standing posture. IEEE Trans Automat Contr 36:322-332.

Henneman E, Somjenand G, Carpenter DO. 1965. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. J Neurophysiol 28:560-580.

Hill AV 1938. The heat of shortening and the dynamic constants of muscle. Proc R Sot Lond B Biol Sci 126: 136-195.

Hogan N. 1984. Adaptive control of mechanical impedance by coactivation of antagonist muscles. IEEE Trans Automat Contr 29:681-690.

Hogan N. 1985. The mechanics of multi-joint and movement control. Biol Cybern 52:315-331.

Horowits R, Kempnert ES, Bisher ME, Podolsky RJ. 1986. A physiological role for titin and nebulin in skeletal muscle. Nature 323:360-364.

Huxley HE. 1969. The mechanism of muscular contraction. Science 164:1356-1366.

Huxley AF, Simmons RM. 1971. Proposed mechanism of force generation in striated muscle. Nature 233:533-538.

Joyce GC, Rack PMH, Westbury DR. 1969. The mechanical properties of cat soleus muscle during controlled lengthening and shortening movements. J Physiol (Lond) 204:461-474.

Liddell EGT, Sherrington CS. 1925. Recruitment and some other factors of reflex inhibition. Proc R Soc Lond B Biol Sci 97:488-518.

Loeb GE. 1990. The functional organization of muscles, motor units, and tasks. In: MD Binder, LM Mendell (eds). *The Segmental Motor System*, pp. 23-35. New York: Oxford Univ. Press.

Magid A, Law DJ. 1985. Myofibrils bear most of the resting tension in frog skeletal muscle. Science 230:1280-1282.

Monster AW, Chan H. 1977. Isometric force production by motor units of extensor digitorum communis muscle in man. J Neurophysiol 40:1432-1443.

Romanes GJ. 1951. The motor cell columns of the lumbosacral spinal cord of the cat. J Comp Neurol 94:313-363.

Schutte LM, Rodgers M, Zajac FE, Glaser R. 1993. Improving the efficacy of electrical stimulation-induced leg cycle ergometry: an analysis based on a dynamic musculoskeletal model. IEEE Trans Rehab Eng 1:109-125.

Shadmehr R, Mussa-ivaldi FA, Bizzi E. 1993. Postural force fields of the human arm and their role in generating multi-joint movements. J Neurosci 13:45-62.

Sherrington CS. 1979.1924 Linacre lecture. In: JC Eccles, WC Gibson (eds). *Sherrington: His Life and Thought*, p. 59. New York: Springer-Verlag.

Squire JM. 1983. Molecular mechanisms in muscular contraction. Trends Neurosci 6:409-413.

Trotter JA, Richmond FJR, Purslow PP. 1995. Functional morphology and motor control of series-fibered muscles. Exerc Sport Sci Rev 23:167-213.

Young RP, Scott SH, Loeb GE. 1993. The distal hindlimb musculature of the cat: multiaxis moment arms of the ankle joint. Exp Brain Res 96:141-151.

Zajac FE, Gordon ME. 1989. Determining muscle's force and action in multi-articular movement. Exerc Sport Sci Rev 17:187-230.

35

Enfermedades de la unidad motora

Las enfermedades neurógenas y las miopatías se distinguen por criterios clínicos y de laboratorio

- Los criterios clínicos ayudan a identificar los trastornos neurógenos y miopáticos
- Los criterios de laboratorio también ayudan a establecer el diagnóstico

Las enfermedades de las neuronas motoras pueden ser agudas o crónicas

- Las enfermedades de las neuronas motoras no afectan a las neuronas sensitivas
- La enfermedad de la motoneurona se caracteriza por fasciculación y fibrilación

Las enfermedades de los nervios periféricos también pueden ser agudas o crónicas

- Las neuropatías pueden causar signos y síntomas positivos y negativos
- La desmielinización provoca lentificación de la velocidad de conducción

Las enfermedades del músculo esquelético pueden ser hereditarias o adquiridas

- Las distrofias musculares constituyenn las miopatías hereditarias más frecuentes
- La dermatomiositis es un ejemplo de miopatía adquirida
- La debilidad de las miopatías no se debe necesariamente a pérdida de fibras musculares

La genética molecular ha establecido la fisiología y la anatomía patológica de las enfermedades neurógenas y miopáticas

- La proteína de membrana distrofina falta en la distrofia muscular de Duchenne
- La distrofia muscular con distrofina normal y la distrofia muscular de las cinturas se asocian a mutaciones de los genes de sarcoglucanos
- En algunas neuropatías periféricas hereditarias están afectadas las proteínas de la mielina

Resumen

En 1925, CHARLES SHERRINGTON introdujo el término *unidad motora* para designar la unidad básica de la función motora, una neurona motora y el grupo de fibras musculares que inerva (Capítulo 34). En este capítulo consideraremos los trastornos que afectan a la unidad motora. Además, describiremos el impacto de la genética molecular en la caracterización de los genes que subyacen a algunas distrofias musculares.

El moderno análisis experimental de los trastornos de la unidad motora comenzó en 1929, cuando Edgar Adrian y Deltev Bronk introdujeron la electromiografía, una técnica para registrar potenciales de acción de unidades motoras únicas en músculos humanos. La electromiografía desempeña en la actualidad un papel destacado en el diagnóstico de las enfermedades de la unidad motora. Actualmente, las técnicas fisiológicas se combinan con el análisis de genética molecular para lograr una comprensión más detallada de las enfermedades de la unidad motora.

La mayoría de las enfermedades de la unidad motora provocan debilidad y amiotrofia de los músculos esqueléticos. Las características distintivas de estas enfermedades varían dependiendo de cuál de los cuatro componentes funcionales de la unidad motora está fundamentalmente afectado: el cuerpo celular de la neurona motora, su axón, la unión neuromuscular o las fibras musculares que inerva. Como hemos visto en el Capítulo 17, originariamente las enfermedades se clasificaban basándose en el estudio necroscópico. Cuando los anatomopatólogos del siglo XIX estudiaron pacientes que habían muerto de enfermedades caracterizadas por debilidad y atrofia progresivas de los músculos de las extremidades encontraron alteraciones morfológicas distintas en pacientes con síntomas o signos diferentes. Algunos pacientes presentaban alteraciones pronunciadas en los cuerpos celulares neuronales o en los nervios periféricos, pero sólo alteraciones menores en las fibras musculares. Estas enfermedades neurógenas se subdividieron posteriormente en

las que afectaban a los cuerpos celulares neuronales (enfermedades de la neurona motora) y las que afectaban fundamentalmente a los axones periféricos (neuropatías periféricas). Otros pacientes mostraban degeneración avanzada de los músculos, con escasas alteraciones en las neuronas motoras o en los axones; éstas recibieron el nombre de enfermedades miopáticas o miopatías.

Estos hallazgos anatomopatológicos demuestran dos características importantes de la patología neurológica. Primero, algunas enfermedades neurológicas sólo afectan a los sistemas sensitivos y otras sólo a los sistemas motores. Segundo, una enfermedad neurológica puede afectar sólo a un componente de la neurona (por ejemplo, el axón en lugar del cuerpo celular). Por lo tanto, las distinciones funcionales entre los diferentes componentes de la neurona tienen importantes implicaciones clínicas.

Las enfermedades neurógenas y las miopatías se distinguen por criterios clínicos y de laboratorio

Cuando se secciona un nervio periférico, los músculos inervados por ese nervio quedan paralizados de inmediato y se atrofian progresivamente; los reflejos tendinosos desaparecen de forma inmediata. Como el nervio es portador de fibras sensitivas y motoras, también se pierde la sensibilidad de la zona inervada por el nervio. En las enfermedades neurógenas los efectos de la desnervación son similares, pero aparecen más lentamente; es decir, los músculos se debilitan y atrofian gradualmente. El término *atrofia* (literalmente, falta de alimento) alude a la emaciación de un músculo que antes era normal, y por su uso histórico, la «atrofia» aparece en nombres de varias enfermedades a las que ahora se atribuye un origen neurógeno.

Los principales síntomas de las miopatías se deben a debilidad del músculo esquelético y a menudo comprenden dificultad para caminar o levantarse. Otros síntomas menos frecuentes son la incapacidad del músculo para relajarse (*miotonía*), calambres, dolor (*mialgia*), o la aparición en la orina de proteína que contiene hemo, que confiere al músculo su color rojo (*mioglobinuria*). Las *distrofias musculares* son miopatías de características especiales: son hereditarias; todos los síntomas obedecen a debilidad, la debilidad es progresiva e histológicamente aparecen signos de degeneración y regeneración, sin indicios de anomalías mitocondriales o acumulaciones anormales de productos metabólicos.

Como las enfermedades neurógenas y miopáticas se caracterizan por debilidad muscular, su diferenciación puede ser difícil. La clasificación y el diagnóstico diferencial de estas enfermedades comprenden tanto criterios clínicos como de laboratorio.

Los criterios clínicos ayudan a identificar los trastornos neurógenos y miopáticos

En general, los trastornos neurógenos y las miopatías tienden a causar debilidad en zonas diferentes: la debilidad distal de las extremidades casi siempre indica un trastorno neurógeno, y la debilidad proximal una miopatía. Sin embargo, como esta generalización tiene muchas excepciones, la localización de la debilidad no es un signo diferencial fiable. Otros signos, como las fasciculaciones, son fiables porque sólo se dan en enfermedades neurógenas. Las *fasciculaciones* son sacudidas visibles del músculo que se pueden ver como oscilaciones bajo la piel. Son el resultado de la contracción involuntaria pero sincrónica de todas las fibras musculares de una unidad motora. Por razones que todavía no se conocen, las fasciculaciones son características de enfermedades lentamente progresivas de la motoneurona misma, y rara vez se ven en las neuropatías periféricas. Por otra parte, las *fibrilaciones* surgen de la actividad espontánea de fibras musculares aisladas. No son visibles en clínica y sólo se detectan mediante la electromiografía.

Con fines diagnósticos, los médicos han encontrado útil emplear los términos de motoneurona inferior y superior. Las *neuronas motoras inferiores* son fundamentalmente las neuronas motoras primarias de la médula espinal y el tronco encefálico que inervan de forma directa los músculos esqueléticos. Las *neuronas motoras superiores* son neuronas que se originan en regiones superiores del encéfalo, como la corteza motora, y hacen sinapsis sobre las neuronas motoras inferiores para transmitir hacia abajo órdenes de movimiento. De forma estricta, las neuronas motoras superiores no son neuronas motoras sino *premotoras*, y por lo tanto esta terminología ya no es empleada por los modernos investigadores del sistema motor. Sin embargo, dado que estas neuronas premotoras afectan a la producción motora de forma tan fundamental, sus propiedades funcionales a menudo se consideran de forma conjunta con las neuronas primarias de la médula espinal. Los axones de las neuronas motoras superiores, las premotoras y neuronas motoras constituyen el haz corticoespinal (piramidal). La diferenciación entre la neurona motora superior e inferior es importante en la clínica, porque la afectación de cada una de estas clases de neurona produce síntomas característicos. Los trastornos de las neuronas motoras inferiores producen atrofia, fasciculaciones, disminución del tono muscular y pérdida de los reflejos osteotendinosos. Las enfermedades de las neuronas motoras superiores y de sus axones ocasionan espasticidad, reflejos osteotendinosos hiperactivos y reflejo plantar extensor anormal (signo de Babinski).

Los reflejos tendinosos hiperactivos constituyen una prueba de la afectación de las neuronas motoras superiores, mientras que los músculos débiles, atrofiados y con sacudidas indican una enfermedad de las neuronas motoras inferiores. La presencia simultánea de estos signos

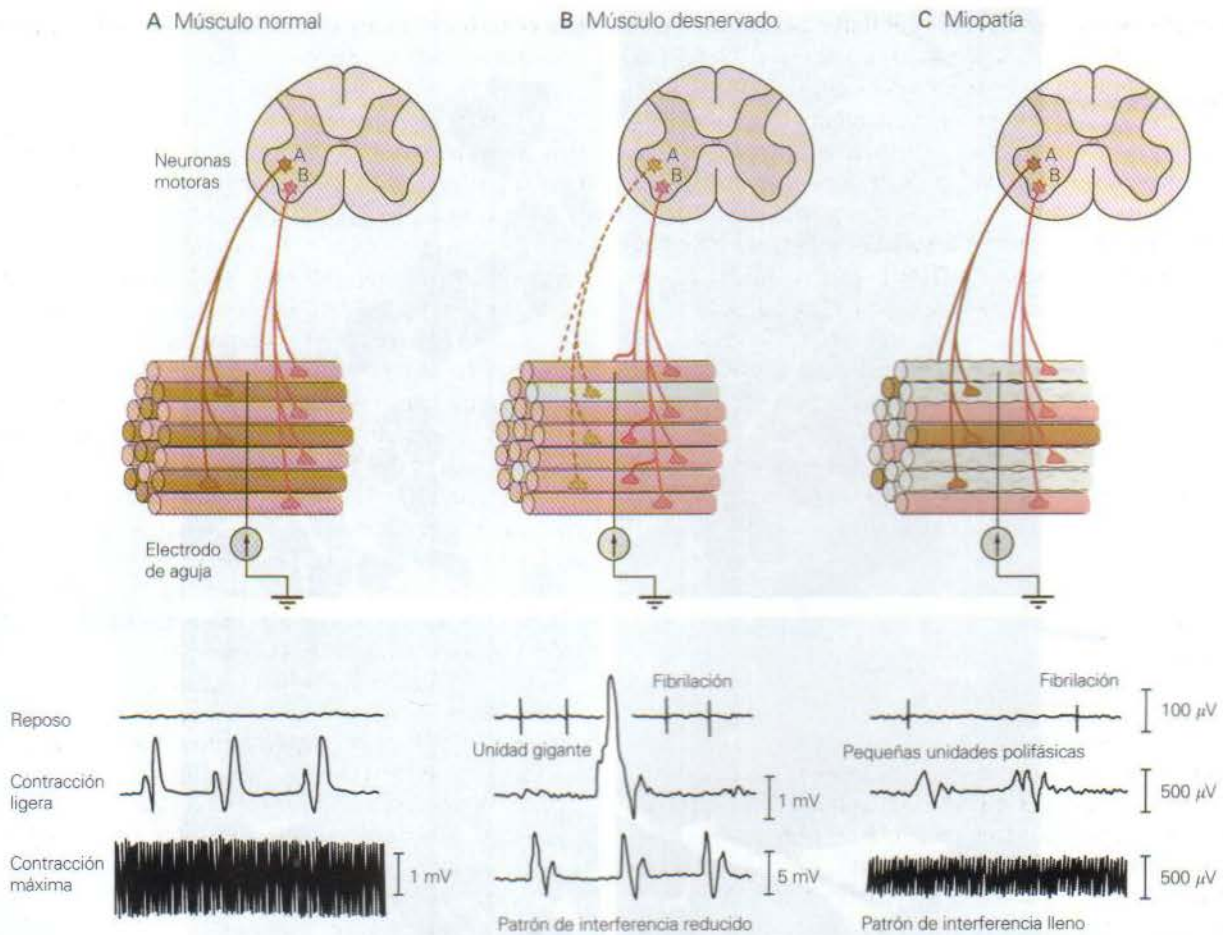


Figura 35-1. Las enfermedades neurógenas y miopáticas tienen efectos diferentes sobre la unidad motora.

A. Actividad típica de un músculo normal. Las fibras musculares inervadas por una sola motoneurona no suelen ser vecinas. Cuando se registra un potencial de unidad motora por un electrodo de aguja insertado en el músculo, la gran eficacia de la transmisión en la unión neuromuscular asegura que cada fibra muscular inervada por la misma neurona se contraerá en respuesta al potencial de acción.

B. Cuando las neuronas motoras están enfermas el número de unidades motoras bajo control voluntario está disminuido. Las fibras musculares inervadas por la neurona motora en degeneración (**célula B**) se desnervan y están atróficas. Sin embargo, de la neurona superviviente (**célula A**) ha brotado una rama axónica que ha reinervado una de las fibras musculares desnervadas. El electromiograma muestra potenciales de unidad motora mayores de lo normal (**trazado medio**) porque la neurona motora superviviente inerva un número de fibras musculares mayor del normal (inerva fibras antes desnervadas). Los axones de la neurona motora superviviente se activan espontáneamente, incluso en reposo, dando origen a fasciculaciones (**trazado superior**), otra característica de la enfermedad de la neurona motora. En condiciones de máxima contracción el trazado de interferencia está reducido (**trazado inferior**).

C. Cuando la célula muscular está enferma, el número de fibras musculares en cada unidad motora está disminuido. Algunas fibras musculares inervadas por las dos neuronas motoras reducen su tamaño y se vuelven no funcionales. En el electromiograma los potenciales de unidad motora no disminuyen en número sino que son más pequeños y de duración inferior a la normal.

aparentemente incompatibles en la misma extremidad es prácticamente diagnóstica de *esclerosis lateral amiotrófica* (enfermedad de Lou Gehrig), un trastorno que afecta tanto a la neurona motora superior como a la inferior, como veremos más adelante. Cuando la única manifestación de una enfermedad es la debilidad de las extremidades (sin fasciculaciones ni signos de neurona motora superior) los criterios clínicos pueden ser insuficientes para diferenciar enfermedades neurógenas de las miopáticas. Para ayudar a esta diferenciación, los médicos se apoyan en varias pruebas de laboratorio: medición de la actividad de las enzimas musculares en el suero, electromiografía y estudios de velocidad de conducción nerviosa, biopsia muscular y análisis de ADN.

Los criterios de laboratorio también ayudan a establecer el diagnóstico

Una prueba que ayuda a diferenciar las enfermedades miopáticas de las neurógenas es la medición de la activi-

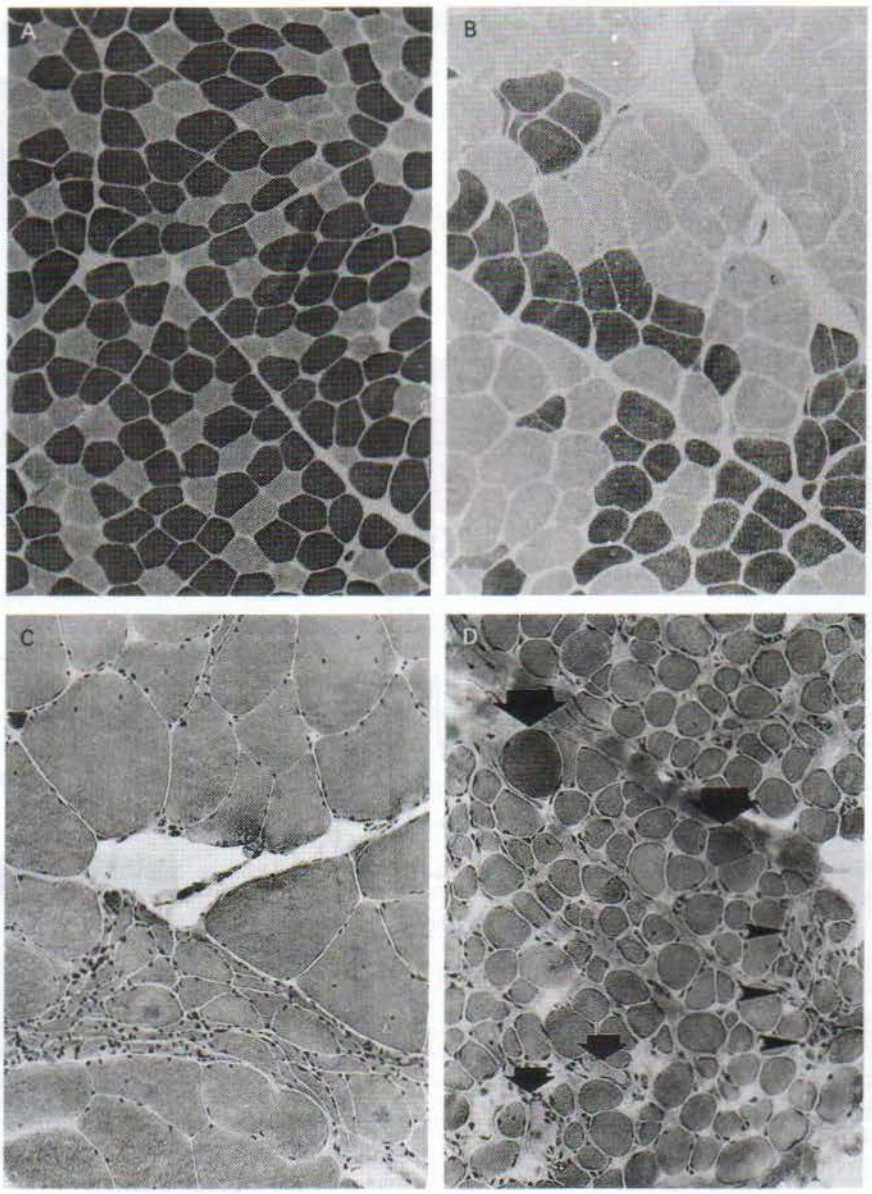


Figura 35-2. La histoquímica del músculo ayuda a diferenciar la patología neurógena y miopática porque las propiedades histoquímicas del músculo están determinadas por la neurona motora que no inerva el músculo. (Cortesía de A. P. Hays.)

A. Normalmente existe el mismo número de dos tipos de fibras musculares (tipos I y II), y se distribuyen al azar, como muestra el músculo gastrocnemio de un adulto normal. Con la tinción de ATPasa de miosina a pH 9.4 tras incubación, las fibras de tipo I (con predominio de las enzimas oxidativas) son claras y las fibras de tipo II (predominantemente glucolíticas) son oscuras. Los tipos de fibras se aproximan en número y están distribuidos de forma más o menos al azar, como se ve en este músculo gastrocnemio de una persona normal. (Tinción: ATPasa miofibrilar, preincubación a pH 9.4, ×100.)

B. En este músculo gastrocnemio de un paciente con polineuropatía sensitivomotora crónica los dos tipos de fibra muscular ya no están distribuidos al azar sino que tienden a agruparse con otras fibras del mismo tipo histoquímico (lo que se conoce como agrupamiento por tipo de fibra). Se supone que las fibras musculares tienen propiedades histoquímicas y fisiológicas uniformes porque los brotes de las unidades motoras supervivientes han inervado las fibras musculares desnervadas. (Tinción: ATPasa miofibrilar, preincubación a pH 9.4, ×100.)

C. En este músculo gastrocnemio de otro paciente con polineuropatía sensitivomotora crónica se ha atrofiado un gran grupo concentrado de fibras musculares (en el centro) y está rodeado de fibras de tamaño normal o hipertróficas. Esta denominada atrofia de grupo es característica de los trastornos de las neuronas motoras inferiores. (Tricrómico de Gomori, modificado, × 60.)

D. En este músculo vasto externo de un niño de 4 años con distrofia muscular de Duchenne el carácter difuso del daño en las fibras musculares es evidente en las fibras hipercontraídas (hialinas) (**flechas grandes**) y necróticas (**flechas pequeñas**). Las **puntas de flecha** indican fibras musculares con signos citológicos de regeneración. (Tricrómico de Gomori, modificado, × 60.)

dad de las enzimas en el suero. El sarcoplasma del músculo es rico en enzimas solubles, que también se encuentran en baja concentración en el suero. En muchas enfermedades musculares la concentración de estas enzimas sarcoplásmicas en el suero está elevada, probablemente porque las enfermedades afectan a la integridad de las membranas superficiales del músculo que habitualmente mantienen dentro del sarcoplasma las enzimas solubles. También se observan ligeros incrementos de los niveles séricos de estas enzimas en algunas enfermedades por desnervación, pero el grado del incremento suele ser mucho menor que en una miopatía. La actividad enzimática que se emplea casi siempre para diagnosticar una miopatía es la creatincinasa (CK), una enzima que fosforila la creatina y que es importante en el metabolismo energético del músculo. También se emplean determinaciones de transaminasa glutámico oxaloacética (SGOT) y lactato deshidrogenasa (LDH).

Algunas anomalías pueden diagnosticarse por *electromiografía*, un procedimiento clínico sistemático en el que se introduce una pequeña aguja en un músculo para registrar la actividad eléctrica de varias unidades motoras vecinas. Tienen importancia tres mediciones específicas: la actividad espontánea en reposo, el número de unidades motoras bajo control voluntario, y la duración y amplitud de los potenciales de acción en cada unidad motora. En el músculo normal no suele haber actividad fuera de la placa motora con el músculo en reposo. Durante una contracción voluntaria débil se registra una serie de potenciales de unidad motora a medida que se reclutan diferentes unidades motoras. En los músculos normales plenamente activos estos potenciales se superponen en un patrón de interferencia, de forma que resulta imposible identificar potenciales aislados (Fig. 35-1A). Se han establecido valores normales de amplitud y duración de los potenciales de unidad motora. La amplitud del potencial de unidad motora está determinada por el número de fibras musculares en la unidad motora.

En la enfermedad neurógena el músculo desnervado presenta una actividad espontánea incluso en reposo. El músculo puede seguir contrayéndose en respuesta a las órdenes motoras voluntarias, pero como algunos axones motores se han perdido, el número de unidades motoras bajo control voluntario es inferior al normal. La pérdida de unidades motoras es evidente en los registros electromiográficos (EMG), que muestran un patrón de potenciales de unidad motora independientes, en lugar del patrón de interferencia profuso que se ve en los músculos normales (Fig. 35-1B). Sin embargo, la amplitud y la duración de los potenciales de unidad motora individuales pueden aumentar, probablemente porque los axones que subsisten desprenden pequeñas ramas que inervan las fibras musculares desnervadas por la pérdida de otros axones. En consonancia con ello, las unidades motoras que sobreviven contienen un número de fibras musculares mayor del normal.

En las miopatías no existe actividad muscular en reposo ni varía el número de unidades que se activan durante una contracción. Pero como sobreviven menos fibras musculares en cada unidad motora, los potenciales de unidad motora son de duración más corta y menor amplitud (Fig. 35-1C).

Las *velocidades de conducción* de los axones motores periféricos se pueden medir también por estimulación eléctrica y registro. La velocidad de conducción de los axones motores está lentificada en las neuropatías desmielinizantes, como veremos más adelante, pero es normal en las neuropatías sin desmielinización (neuropatías axónicas).

En los músculos humanos no existen fibras de contracción rápida o lenta; las fibras se identifican por las reacciones histoquímicas como de tipo I o tipo II. Se puede examinar con el microscopio una biopsia muscular. Las enzimas metabólicas que predominan en el tipo I son las oxidativas. En el tipo II el tipo predominante son las anaerobias (glucolíticas) (Véase Capítulo 34).

La estimulación prolongada de un único axón motor puede agotar el glucógeno de las fibras musculares de tipo II (glucolíticas). Las tinciones histoquímicas para glucógeno mostrarían entonces qué fibras carecen de sustrato y, por lo tanto, estaban inervadas por ese axón, pudiendo definir de este modo la distribución de las fibras musculares en esa unidad motora. Los experimentos que emplean esta técnica indican que todas las fibras musculares inervadas por una única neurona motora son del mismo tipo histoquímico. El tipo histoquímico viene determinado por la neurona; a veces se pueden invertir los tipos histoquímicos por inervación cruzada experimental.

Las fibras musculares de una unidad motora están dispersas entre fibras musculares de otras unidades motoras. Esto se ve fácilmente en cortes transversales de músculo normal; cuando se emplea una tinción enzimática selectiva de un solo tipo, las fibras teñidas y no teñidas alternan en un patrón irregular «en tablero de ajedrez (Fig. 35-2A).

En las enfermedades neurógenas crónicas el músculo inervado por una motoneurona moribunda se atrofia y algunas fibras musculares desaparecen. Los axones de las neuronas supervivientes tienden a brotar e inervar algunas de las fibras musculares que persisten y que quedan desnervadas cuando las neuronas mueren. Como la neurona motora determina el tipo histoquímico, las fibras musculares reinervadas asumen las propiedades histoquímicas de la neurona que las reinerva. El resultado es que en la enfermedad neurógena las fibras de un músculo se agrupan por tipo (un patrón denominado *agrupamiento por tipo de fibra)* (Fig. 35-2B). Si la enfermedad es progresiva y también se afectan las unidades motoras supervivientes, se produce atrofia en grupos de fibras musculares adyacentes que pertenecen al mismo tipo histológico, un proceso denominado *atrofia de grupo* (Fig. 35-2C). Por el contrario, las fibras musculares en las

Cuadro 35-1. Diagnóstico diferencial de las enfermedades neurógenas y miopáticas de la unidad motora

Hallazgo	Enfermedad neurógena[1]	Enfermedad miopática[2]
Datos clínicos		
Debilidad	++	++
Amiotrofia	+	+
Pérdida de reflejos	+ (ELA)	0
Fasciculaciones	+ (NP)	0
Pérdida sensitiva	+ (NP)	0
Hiperreflexia, signo de Babinski	+ (ELA)	0
Datos de laboratorio		
Aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo	+ (NP)	0
Lentificación de la velocidad de conducción	+ (NP)	0
Electromiografía		
Duración de los potenciales	Aumentada	Disminuida
Fibrilación, fasciculación	+	0
Número de potenciales	Disminuido	Normal
Elevación de las enzimas séricas	±	++++
Biopsia muscular	Atrofia de grupo, agrupamiento de tipos de fibra	Necrosis y regeneración

[1] ELA = esclerosis lateral amiotrófica; NP = neuropatía periférica; ++ = llamativo, + = presente; ± = ligero.
[2] ++ = llamativo, + = presente, 0 = ausente, ++++ = alteración acusada.

miopatías se afectan de una forma más o menos al azar. A veces es evidente una respuesta celular inflamatoria, y en ocasiones llama la atención la infiltración del músculo por grasa y tejido conectivo (Fig. 35-2D).

Los principales hallazgos clínicos y de laboratorio empleados para el diagnóstico diferencial de las enfermedades de la unidad motora se muestran en el Cuadro 35-1. Algunas de las principales enfermedades neurógenas y miopáticas de la unidad motora se muestran en el Cuadro 35-2. Consideraremos sucesivamente las enfermedades que afectan a las neuronas motoras, los nervios periféricos y el músculo esquelético.

Las enfermedades de las neuronas motoras pueden ser agudas o crónicas

Las enfermedades de las neuronas motoras no afectan a las neuronas sensitivas

El trastorno mejor conocido de las neuronas motoras es la esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig). Amiotrofia es otro término para designar la atrofia neurógena del músculo; «esclerosis lateral» alude a la dureza que aprecia el anatomopatólogo cuando examina la médula espinal en la autopsia. Esta dureza es consecuencia de la proliferación de astrocitos y la cicatrización de los cordones laterales de la médula espinal. La cicatrización se debe a una afección de los haces corticoespinales, portadores de los axones de las células premotoras de la corteza y el tronco encefálico a la médula espinal. Aunque las neuronas premotoras de la corteza y del tronco encefálico y la médula espinal degeneran de forma progresiva, algunas están indemnes, en particular las que inervan los músculos oculares y las que participan en el control voluntario de los esfínteres vesicales.

Los síntomas suelen empezar por debilidad indolora de los brazos o las piernas. Es típico que el paciente, con frecuencia un varón en el séptimo decenio de la vida, descubra que está torpe para ejecutar movimientos finos con las manos: escribir a máquina, tocar el piano, jugar al béisbol, tocar monedas o trabajar con herramientas. Esta debilidad se acompaña de atrofia de los pequeños músculos de las manos y los pies y a fasciculaciones de los músculos del antebrazo y el brazo. Estos signos de la neurona motora inferior a menudo se asocian paradójicamente a *hiperreflexia*, un aumento de los reflejos osteotendinosos característico de las enfermedades de la neurona motora superior. Se desconoce la causa de la esclerosis lateral amiotrófica; es progresiva y termina por afectar a los músculos respiratorios. No existe tratamiento para este trastorno indefectiblemente mortal.

Existen otras variantes de la enfermedad de la motoneurona, los primeros síntomas pueden limitarse a músculos inervados por los pares craneales, con la consiguiente *disartria* (dificultad para hablar) y *disfagia* (dificultad para tragar). Cuando los síntomas sobrevienen solos, el síndrome recibe el nombre de *parálisis bulbar progresiva* (parálisis significa debilidad). Si sólo están afectadas las neuronas motoras inferiores, el síndrome se denomina *amiotrofia espinal*.

La amiotrofia espinal se caracteriza por debilidad, atrofia muscular, ausencia de reflejos y fasciculación. Aunque no hay hiperreflexia ni otros signos de neurona

motora superior, la autopsia suele revelar cierto grado de degeneración de la vaina de mielina de los axones de los haces corticoespinales. Es decir, que aunque los signos locales son sólo de las neuronas motoras inferiores, también los haces corticoespinales están afectados, además de las neuronas del asta anterior. Así, la amiotrofia espinal de comienzo en el adulto es probablemente la misma enfermedad que la esclerosis lateral amiotrófica. Probablemente, en la amiotrofia espinal la degeneración de las neuronas motoras inferiores oculta la expresión clínica de los signos de la neurona motora superior. (Si está paralizado el extensor del dedo gordo del pie, es imposible obtener el signo de Babinski extensor anormal. De forma similar, si los reflejos osteotendinosos se han perdido en la amiotrofia espinal, no puede haber hiperreflexia.)

La esclerosis lateral amiotrófica y sus variantes se limitan a las neuronas motoras; no afectan a las neuronas sensitivas ni a las neuronas autónomas. También la poliomielitis, una enfermedad aguda vírica, se limita a las motoneuronas. Estas enfermedades reflejan de forma espectacular la individualidad de las neuronas y el principio de *vulnerabilidad selectiva*. No se conoce la base de esta selectividad.

La enfermedad de la motoneurona se caracteriza por fasciculación y fibrilación

Las enfermedades de la neurona motora producen dos tipos de actividad espontánea en el músculo: fasciculación (sacudidas visibles) y fibrilación (sacudidas invisibles). La causa de la fasciculación es desconocida. El registro de EMG de una fasciculación es un potencial de unidad motora compuesto, y estas alteraciones eléctricas se ven también en los trastornos de las raíces nerviosas y los nervios periféricos. En todos estos trastornos la actividad eléctrica puede persistir después del bloqueo del nervio por la inyección de un anestésico local o incluso después de seccionar el nervio.

Como el bloqueo nervioso elimina toda la actividad que se origina proximalmente al lugar de la inyección (la médula espinal, las raíces dorsales o ventrales y el nervio proximal), la actividad muscular espontánea que continúa tiene que ser distal al bloqueo, en la parte final del axón antes de que se ramifique, en las terminales, o en la unión neuromuscular. Se cree que la acetilcolina (ACh) participa en las fasciculaciones porque la actividad puede abolirse por la *d*-tubocurarina y porque la neostigmina (un inhibidor de la colinesterasa) puede inducir fasciculaciones en un preparado de nervio y músculo normal de mamífero.

A diferencia de las fasciculaciones, que implican la activación de una unidad motora completa y por lo tanto producen una sacudida visible bajo la piel, las fibrilaciones se deben a la activación de fibras musculares aisladas y son invisibles. En algunas circunstancias se cree que las fibrilaciones se deben a la inserción de nuevos canales de Na^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje en las membranas plasmáticas de las fibras musculares desnervadas. Estos nuevos canales hacen que la fibra sea activa espontáneamente, de forma muy similar a las células de marcapasos del corazón. Sin embargo, la aparición de nuevos canales sensibles al voltaje puede no explicarlas por completo, porque las fibrilaciones aumentan por la inyección intraarterial de ACh o adrenalina, lo que sugiere que también pueden participar en ellas canales regulados por transmisor.

Las enfermedades de los nervios periféricos también pueden ser agudas o crónicas

Como los axones motores y sensitivos circulan por los mismos nervios, los trastornos de los nervios periféricos (neuropatías) suelen afectar tanto a la función motora como a la función sensitiva. Algunos pacientes con neuropatía periférica describen experiencias sensitivas anormales, a menudo desagradables, similares a las que se notan tras la anestesia local para manipulaciones odontológicas; estas sensaciones reciben diversos nombres, como entumecimiento, pinchazos u hormigueo. Cuando

Cuadro 35-2. Ejemplos de enfermedad neurógena y miopática de la unidad motora

Enfermedades neurógenas		Enfermedades miopáticas	
Neurona motora	**Nervio periférico**	**Hereditarias**	**Adquiridas**
Esclerosis lateral amiotrófica	Síndrome de Guillain-Barré	Distrofia muscular de Duchenne	Dermatomiositis
		Distrofia facioescapulohumeral	Síndrome de poliomiositis
	Neuropatía periférica crónica	Distrofia muscular de las cinturas	Miopatías endocrinas
		Distrofia miotónica	Mioglobinuria

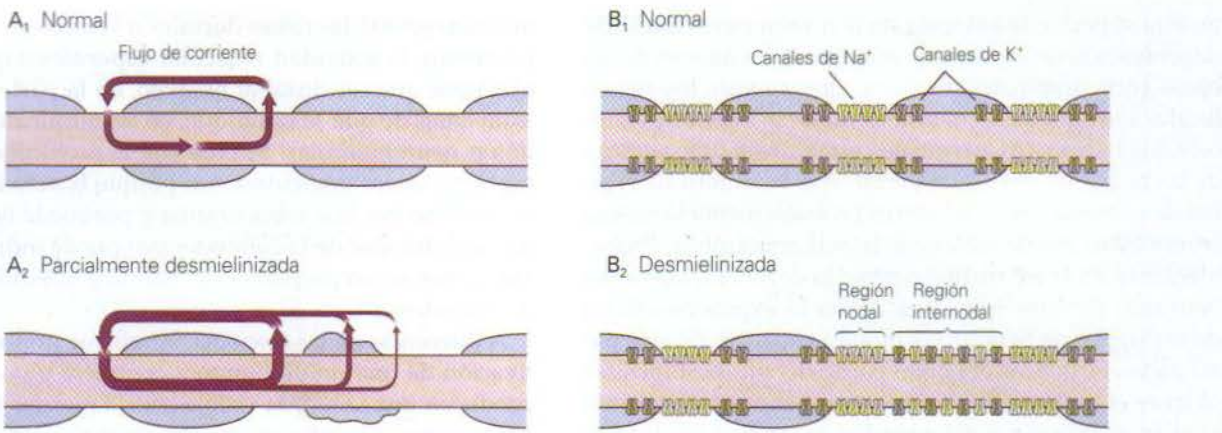


Figura 35-3. En las fibras nerviosas desmielinizadas la conducción está alterada.

A. La región desmielinizada de una fibra nerviosa no conduce un impulso tan bien como una región mielinizada normal. El flujo de corriente está indicado por la **flecha morada**. **1.** En las regiones normales, mielinizadas, la elevada resistencia y la baja capacitancia de la mielina deriva la mayor parte de la corriente de un nódulo de Ranvier al siguiente. **2.** En la región desmielinizada se pierde corriente a través de la membrana. (Adaptado de Waxman, 1982.)

B. Las densidades de los canales de Na^+ y de K^+ difieren en las regiones normales (mielinizadas) y desmielinizadas de los axones. **1.** Los canales de sodio son densos en el nódulo de Ranvier pero escasos o ausentes en las regiones internodulares de la membrana del axón. Los canales de K^+ están situados bajo la vaina de mielina en las regiones internodulares. **2** Las propiedades de conducción de las regiones de la membrana del axón y las regiones internodulares son, por lo tanto, diferentes.

estas sensaciones se producen de forma espontánea, sin un estímulo sensitivo externo, se denominan *parestesias*.

Los pacientes con parestesias suelen tener alterada la percepción de las sensibilidades cutáneas (dolor y temperatura), porque están afectadas de forma selectiva las pequeñas fibras mielinizadas portadoras de estas sensibilidades; el tacto puede estar afectado o no. Las sensibilidades propioceptivas (postural y vibratoria) pueden perderse sin ausencia de sensibilidad cutánea. La falta de percepción del dolor puede causar lesiones. Los trastornos sensitivos siempre son más acusados en las partes distales (lo que se denomina patrón en guante y calcetín), posiblemente porque las porciones distales de los nervios están más alejadas del cuerpo celular y, en consecuencia, son más susceptibles a los trastornos que interfieren en el transporte axónico de metabolitos y proteínas esenciales.

El trastorno motor de la neuropatía periférica se manifiesta primero por debilidad, que puede ser de predominio proximal, en los casos agudos, y que habitualmente es distal en los crónicos. Los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o abolidos. Es raro ver fasciculaciones, y no se produce amiotrofia salvo que el trastorno se prolongue durante muchas semanas. Con frecuencia está elevado el contenido en proteínas del líquido cefalorraquídeo, probablemente porque la permeabilidad de las raíces nerviosas en el espacio subaracnoideo de la médula espinal está alterada, facilitando la entrada de proteínas de la sangre o impidiendo la reabsorción de proteínas del líquido cefalorraquídeo.

Las neuropatías pueden ser agudas o crónicas. La neuropatía aguda mejor conocida es el síndrome de Guillain-Barré. La mayoría de los casos aparece después de infecciones respiratorias, pero puede ocurrir sin enfermedad previa. El trastorno puede ser leve o tan grave que requiera ventilación mecánica. Pueden estar afectados los pares craneales, con parálisis ocular, facial o bucofaríngea. El trastorno se atribuye a un ataque autoinmunitario a los nervios periféricos por anticuerpos circulantes. Por lo tanto, se trata con plasmaféresis. Incluso cuando es tan grave que parece amenazar la vida, se produce cierto grado de mejoría en todos los supervivientes, y a menudo es posible una normalización funcional. Sin embargo, en muchos enfermos queda cierto grado de incapacidad.

Las neuropatías crónicas también varían entre las manifestaciones más ligeras y los trastornos que provocan invalidez o incluso la muerte. Existen muchas variedades, como enfermedades genéticas (porfiria aguda intermitente, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth), enfermedades metabólicas (diabetes, déficit de B_{12}), intoxicaciones (plomo), trastornos nutricionales (alcoholismo, déficit de tiamina), carcinomas (especialmente carcinoma de pulmón), y trastornos inmunitarios (enfermedad de las células plasmáticas, amiloidosis). Algunas enfermedades crónicas, como la neuropatía por déficit de B_{12} en la anemia perniciosa, son susceptibles de tratamiento.

Además de ser agudas o crónicas, las neuropatías pueden clasificarse como *desmielinizantes* (en las que se fragmenta la vaina de mielina) y *axónicas* (en las que está

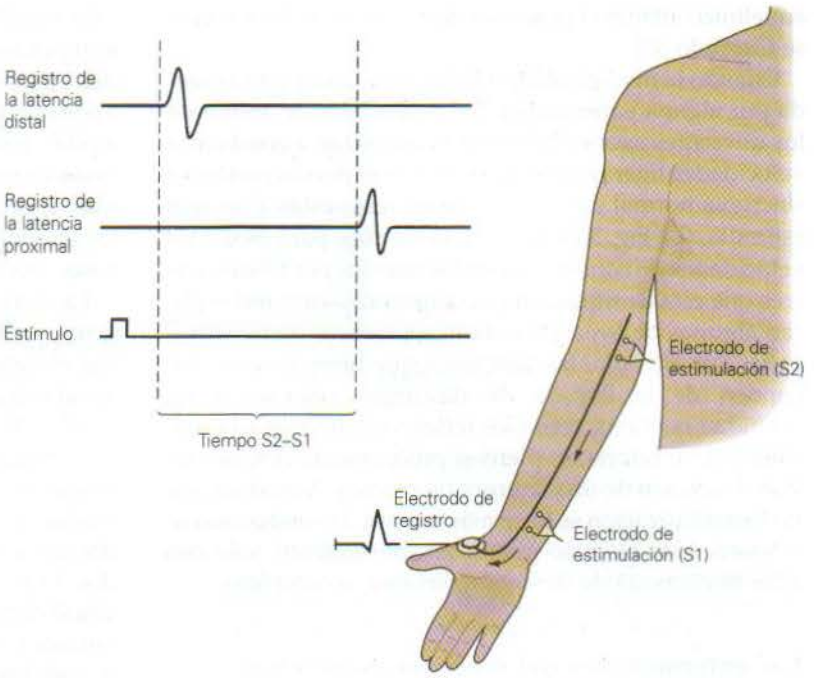


Figura 35-4. La velocidad de conducción nerviosa motora se puede determinar registrando los potenciales de acción con dos electrodos transcutáneos o superficiales a lo largo del trayecto del nervio motor. El tiempo desde S2 al músculo es la latencia proximal; el tiempo desde S1 al músculo es la latencia distal. El tiempo desde S2 a S1 se divide por la distancia desde S1 a S2 para obtener la velocidad de conducción.

afectado el axón). Probablemente, las desmielinizantes son más frecuentes. Como cabe esperar del papel de la mielina en la conducción saltatoria, la velocidad de conducción es lenta en los axones que han perdido mielina (como se verá más adelante). En las neuropatías axónicas la vaina de mielina no está afectada y la velocidad de conducción es normal.

Las neuropatías pueden causar signos y síntomas positivos y negativos

Las neuropatías axónicas y desmielinizantes pueden provocar síntomas positivos y negativos. Los síntomas negativos consisten en debilidad o parálisis, pérdida de reflejos osteotendinosos y alteraciones de la sensibilidad, como consecuencia del daño en los axones motores. Los síntomas positivos de las neuropatías periféricas son parestesias por actividad de impulsos anormales en las fibras sensitivas y actividad espontánea de las fibras nerviosas lesionadas o interacción eléctrica (conversaciones cruzadas) en los axones anormales, proceso que se conoce como *transmisión efáptica* para diferenciarla de la transmisión sináptica normal. Por razones desconocidas, los nervios lesionados también se vuelven hiperexcitables. Esto es evidente en el signo de Tinel, que recibe su nombre de un neurólogo francés que estudió lesiones nerviosas en la Primera Guerra Mundial. Tinel observó que el golpear suavemente el lugar de la lesión provocaba una salva de sensaciones desagradables en la región sobre la que se distribuye el nervio. Este signo es útil tanto para mostrar la existencia de lesión del nervio periférico como para localizar el lugar de la lesión.

La desmielinización provoca la lentificación de la velocidad de conducción

Los síntomas negativos se han estudiado de forma más concienzuda y se han atribuido a tres mecanismos básicos: bloqueo de conducción, lentificación de la velocidad de conducción y alteración de la capacidad de conducir impulsos a frecuencias elevadas.

El bloqueo de conducción fue identificado por primera vez en 1876 por el neurólogo alemán Wilhelm Erb, uno de los primeros médicos que estudió los nervios humanos con métodos eléctricos. Erb observó que la estimulación de un nervio periférico lesionado por debajo del lugar de la lesión provocaba una respuesta muscular, mientras que la estimulación por encima de la lesión no producía respuesta. Concluyó que la lesión bloqueaba los impulsos de origen central, incluso aunque el segmento de nervio distal a la lesión seguía siendo funcional. Estudios experimentales posteriores mostraron que la difteria y otras toxinas producen un bloqueo de la conducción, provocando la desmielinización en el lugar de aplicación.

¿Por qué produce un bloqueo nervioso la desmielinización y cómo lentifica la velocidad de conducción? Como se ha mencionado en los Capítulos 4 y 7, la velocidad de conducción es mucho más rápida en las fibras mielinizadas que en los axones amielínicos, por dos razones. Primero, existe una relación directa entre la velocidad de conducción y diámetro del axón, y los axones de las fibras mielínicas tienden a ser de mayor diámetro. Segundo, aunque en los axones mielínicos el potencial de acción experimenta regeneración en parcelas regulares pero cortas del axón amielínico (los nódulos de Ranvier), la propagación a lo largo de segmentos más largos de axón

amielínico atenúa el potencial de acción (Fig. 35-3; y véase Capítulo 38).

Cuando la mielinización a lo largo del axón está alterada por alguna enfermedad, los potenciales de acción en los diferentes axones del nervio comienzan a conducir a velocidades ligeramente diferentes, y el nervio pierde su sincronía normal de conducción en respuestas a un solo estímulo. (La Fig. 35-4 muestra el montaje para medir las velocidades de conducción en los nervios periféricos.) Se cree que esta lentificación y la dispersión temporal explican algunos de los signos clínicos precoces de la neuropatía. Por ejemplo, las funciones que normalmente dependen de la llegada de descargas sincrónicas de actividad nerviosa, como los reflejos tendinosos y la sensibilidad vibratoria, se pierden precozmente después de la instauración de una neuropatía crónica. A medida que la desmielinización se hace más intensa, la conducción se bloquea. Este bloqueo puede ser intermitente, sólo con altas frecuencias de descarga nerviosa, o completo.

Las enfermedades del músculo esquelético pueden ser hereditarias o adquiridas

Resulta práctico dividir las enfermedades del músculo esquelético en hereditarias y aparentemente adquiridas.

Las distrofias musculares constituyen las miopatías hereditarias más frecuentes

Las enfermedades hereditarias mejor conocidas son las distrofias musculares, de las que existen cuatro tipos importantes basados en patrones clínicos y genéticos (Cuadro 35-3). Dos tipos se caracterizan sólo por debilidad: la distrofia de Duchenne y la facioescapulohumeral. La distrofia muscular de Duchenne comienza en las piernas, afecta sólo a los varones (porque se transmite como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X), y progresa de forma relativamente rápida, lo que hace que los pacientes estén confinados en una silla de ruedas a los 12 años de edad y suelan morir en el tercer decenio de la vida. La distrofia muscular es el resultado de un defecto genético de una proteína muscular asociada a membrana. La distrofia muscular facioescapulohumeral es autosómica dominante, afecta por igual a ambos sexos, empieza más tarde (habitualmente en la adolescencia), afecta precozmente a la cintura escapular y la cara, y puede ser mucho más leve, con una supervivencia casi normal. Estas diferencias clínicas y genéticas implican anomalías bioquímicas diferentes, que han sido identificadas.

El tercer tipo de distrofia muscular hereditaria también causa debilidad pero tiene un hallazgo adicional y característico, la miotonía, y por lo tanto se denomina distrofia muscular miotónica. La miotonía se manifiesta como una relajación tardía del músculo después de una contracción voluntaria enérgica, la percusión o la estimulación eléctrica. El retraso de la relajación está causado por la activación repetitiva de potenciales de acción musculares y es independiente de la inervación, porque persiste después del bloqueo muscular o la curarización. Además de la miotonía, la distrofia tiene otras características especiales: afecta a los músculos craneales y la debilidad de las extremidades es de predominio distal y no proximal. Los síntomas no se limitan a los músculos; por ejemplo, casi todos los pacientes padecen cataratas y es frecuente que los varones afectados tengan atrofia testicular y calvicie.

La distrofia muscular miotónica es un ejemplo de un grupo de siete enfermedades neurodegenerativas en las que el defecto genético ha sido identificado por una longitud excesiva de unidades repetidas de tres nucleótidos: CAG, CTG o CCG. Como hemos visto en el Capítulo 3, en condiciones normales, las repeticiones en tándem son pequeñas, de 6 a 30 tripletes, pero cuando existe enfermedad la repetición se expande a 35-40 o más. Existen dos tipos de enfermedad por expansión de tripletes repetidos. El primero está causado por una repetición de CAG *dentro* de la pauta de lectura abierta que codifica la poliglutamina. Un ejemplo de este tipo es el corea de Huntington (Capítulos 3 y 43). La distrofia miotónica pertenece al segundo tipo de enfermedad por expansión de tripletes repetidos, en el que CCG o CTG se repiten *fuera* de la pauta de lectura. La distrofia miotónica está ligada a un gen localizado en la región central del cromosoma 19 que codifica la proteincinasa de miotonina; más de 200 CTG repetidos están en la porción 3′ no traducida del ARNm.

Una propiedad de estos tripletes repetidos es la formación de una estructura como una horquilla en el ADN que los contiene (Capítulo 3). Se cree que la capacidad para formar estas estructuras rígidas es la base de la expansión de la región de los tripletes repetidos de generación en generación, porque cuanto más largo es el dominio repetido más estable es la estructura en horquilla. Esta amplificación determina que los síntomas de las enfermedades ocurran a una edad más temprana (*anticipación*) y de forma más grave (*potenciación*).

Las formas de distrofia muscular hereditaria que no se encuadran en estos tres tipos principales se agrupan en un cuarto grupo, la *distrofia muscular de las cinturas*. Esta categoría ciertamente incluye más de un tipo, porque las familias afectadas difieren en la extensión de la debilidad de las extremidades, la edad de comienzo y los patrones de herencia. Se han localizado algunas formas de distrofia muscular de las cinturas en loci génicos específicos, como se verá más adelante. Una forma autosómica de Túnez se localiza en el cromosoma 13q. Otra forma recesiva está localizada en el cromosoma 15, y algunas formas autosómicas dominantes se sitúan en 2p y 5q.

La dermatomiositis es un ejemplo de miopatía adquirida

El prototipo de miopatía adquirida es la *dermatomiositis*, que se define por dos características clínicas, el exantema

Cuadro 35-3. Cuatro formas importantes de distrofia muscular

	Duchenne	Fascioescapulohumeral	Milotónica	De las cinturas
Sexo	Varón	Ambos	Ambos	Ambos
Inicio	Antes de los 5 años	Adolescencia	Lactancia o adolescencia	Adolescencia
Síntomas iniciales	Pelvianos	Cintura escapular	Manos o pies	Cualquiera de ellas
Afectación de la cara	No	Siempre	Frecuente	No
Pseudohipertrofia	80% de los pacientes	No	No	Rara
Progresión	Rápida	Lenta	Lenta	Lenta
Herencia	Recesiva ligada a X	Autosómica dominante	Autosómica dominante	Autosómica recesiva
Enzimas séricas	Muy altas	Normales	Normales	Ligero aumento
Miotonía	No	No	Sí	No

y la miopatía. El exantema tiene predilección por la cara, el tórax y las superficies de extensión de las articulaciones, incluidos los dedos. La debilidad miopática afecta fundamentalmente a los músculos proximales de las extremidades. El exantema y la debilidad suelen aparecer simultáneamente y empeoran en semanas. La debilidad puede ser ligera o potencialmente mortal, y el trastorno afecta a niños y adultos. Aproximadamente el 10% de los adultos tiene tumores malignos. Aunque tampoco se conoce la patogenia, se piensa que la dermatomiositis es un trastorno autoinmunitario de microvasculopatía de los pequeños vasos sanguíneos intramusculares.

Otra miopatía inflamatoria es la *polimiositis*, que también se manifiesta fundamentalmente por debilidad proximal de las extremidades, pero sin el exantema característico. La polimiositis difiere histológicamente de la dermatomiositis, carece de las lesiones anatomopatológicas vasculares y muestra infiltración del músculo por linfocitos T y B.

La debilidad de las miopatías no se debe necesariamente a pérdida de fibras musculares

La debilidad de cualquier miopatía se atribuye a degeneración de las fibras musculares. Inicialmente, las fibras perdidas son reemplazadas por la regeneración de nuevas fibras. Sin embargo, en último término la renovación es incapaz de seguir el ritmo, y progresivamente se pierden fibras. Esto induce a la aparición de potenciales de unidad motora compuestos, de breve duración y amplitud disminuida. La disminución del número de fibras musculares funcionantes explicaría la pérdida de fuerza.

Puede haber otros factores que contribuyen. Por ejemplo, en una forma de miopatía hereditaria se acumulan grandes cantidades de polisacárido en el interior de las células musculares esqueléticas, porque la degradación del complejo por la glucólisis está bloqueada por la carencia de fosforilasa o fosfofructocinasa. La acumulación de glucógeno altera la estructura normal de muchas fibras musculares; a nivel ultraestructural existe una importante distorsión de los miofilamentos.

La genética molecular ha esclarecido la fisiología y la anatomía patológica de las enfermedades neurógenas y miopáticas

El primer éxito de la técnica del ADN denominada *clonación posicional* —empleada en la actualidad habitualmente para localizar en el mapa genético los loci de enfermedades humanas— se logró en el estudio de dos enfermedades ligadas al cromosoma X, la *distrofia muscular de Duchenne* y la *enfermedad granulomatosa crónica*, una enfermedad de los leucocitos polimorfonucleares. Este progreso se logró partiendo de la búsqueda del gen de la distrofia muscular de Duchenne.

La distrofia muscular de Duchenne fue reconocida como ligada al cromosoma X porque el gen asociado a ella lo portan las mujeres pero sólo aparecen síntomas en los niños varones. En las niñas pequeñas se produce una miopatía similar a la distrofia muscular de Duchenne; por translocaciones cromosómicas de la segunda banda del brazo corto del cromosoma X se desplazó el segmento distal dislocado a un autosoma. En todos los casos el punto de ruptura involucraba a la banda denominada Xp21. Este patrón de ruptura involucraba a Xp21 como lugar probable del gen de la distrofia muscular de Duchenne.

Como hemos visto en el Capítulo 3 (Recuadro 3-4) es posible localizar en el mapa los genes responsables de las enfermedades humanas localizando polimorfismos de ADN denominados *polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción*. Kay Davies y sus colaboradores emplearon este enfoque para localizar el gen de la distrofia muscular de Duchenne. Encontraron polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción ligados a las

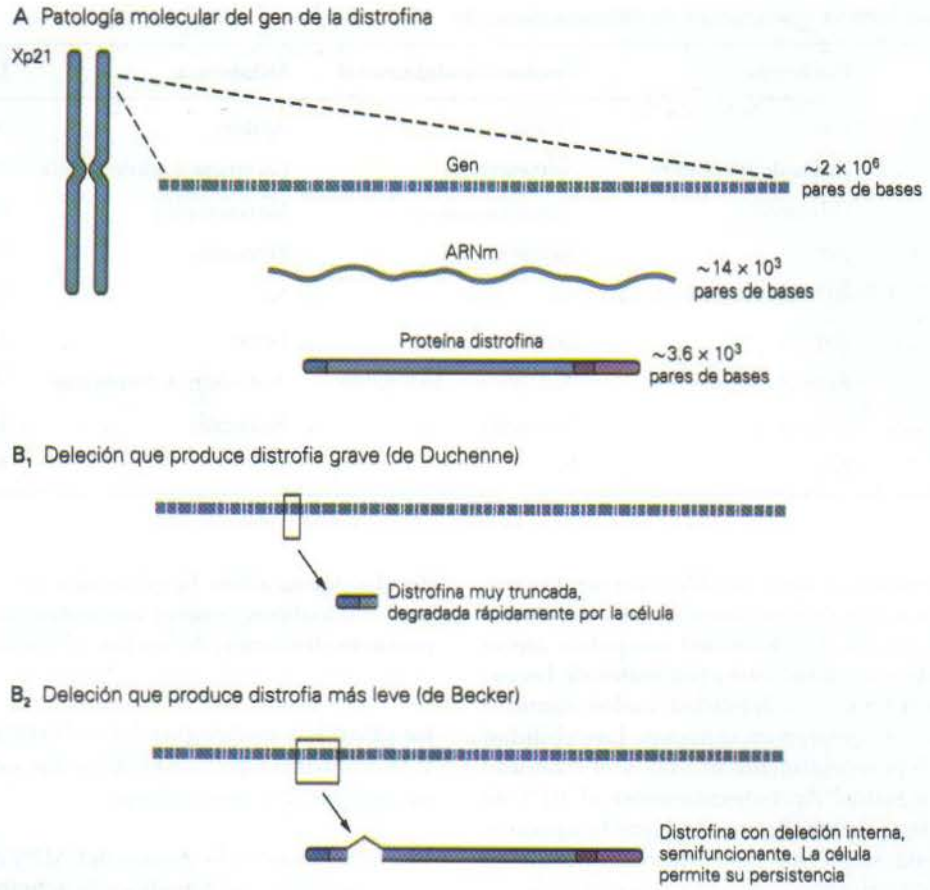


Figura 35-5. Una mutación por deleción específica en el gen de la distrofina puede producir síntomas diferentes, dependiendo de sus efectos sobre la pauta de lectura en la traducción. (Según Hoffman y Kunkel, 1989.)

A. El dibujo de la izquierda muestra la posición relativa del gen de la distrofina en la región Xp21 del cromosoma X. Una ampliación de este locus muestra los 65 exones (**líneas blancas**) que definen el gen con unos 2.0×10^6 pares de bases. La transcripción del gen produce ARNm (de unos 14×10^3 pares de bases) y la traducción de este ARNm genera la proteína distrofina (PM 427 000).

B. Dos deleciones similares pueden mostrar fenotipos clínicos muy diferentes. Una deleción del ADN genómico que abarca un solo exón provoca la forma clínicamente grave de distrofia muscular de Duchenne. Una deleción mayor, que abarque los cuatro exones, causa la distrofia muscular de Becker, más leve. En ambos casos el gen se transcribe a un ARNm y los exones que flanquean la deleción se reúnen. **1.** Si existe la deleción de un solo exón y falta un conjunto no integral de codones, los bordes de los exones vecinos pueden no encajar, lo que hace que se desplace la pauta de lectura de la traducción. El resultado es la inserción de aminoácidos incorrectos en la cadena polipeptídica en crecimiento hasta que se alcanza un codón de determinación, que provoca la terminación prematura de la proteína. La proteína truncada puede ser inestable, incapaz de localizarse en la membrana, o de ligarse a las glucoproteínas. En ese caso, existe una ausencia casi total de distrofina y el cuadro clínico es de distrofia muscular de Duchenne grave. **2.** Si la deleción es mayor pero se pierde un número completo de codones, se puede mantener la pauta de lectura en el ARNm. Esto produce una molécula de distrofina con una deleción interna pero con extremos intactos. Aunque la proteína es de tamaño inferior al normal y puede estar en cantidades menores, bastaría para preservar cierto grado de función muscular. La miopatía resultante sería una distrofia muscular de Becker.

manifestaciones clínicas de la enfermedad y flanqueando la región p21 del cromosoma X.

Se produjo un avance importante cuando se identificó una gran deleción en torno a la región Xp21 en un paciente con cinco trastornos diferentes ligados al cromosoma X: distrofia muscular de Duchenne, retinitis pigmentaria, retraso mental, una anomalía rara de los grupos sanguíneos denominada síndrome de McLeod y enfermedad granulomatosa crónica. Louis Kunkel y sus colaboradores razonaron que el área del cromosoma X que faltaba debía contener el gen de Duchenne. A finales de 1987, empleando sondas específicas, los investigadores identificaron deleciones de esta zona en el ADN de niños con distrofia muscular de Duchenne y se emplearon las sondas para identificar, y después clonar, el gen completo.

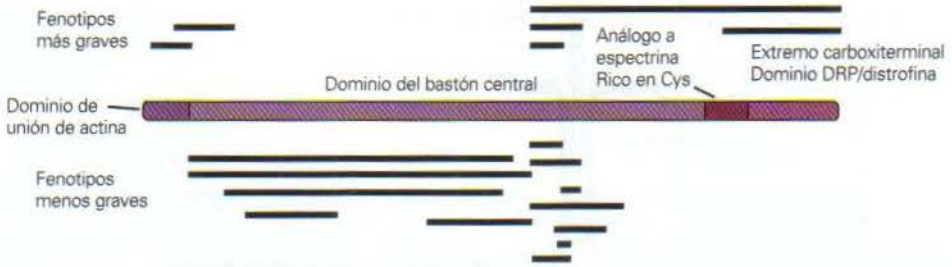


Figura 35-6. La localización de una deleción en el gen de la distrofina influye en la gravedad de la distrofia muscular. El diagrama muestra los cuatro dominios de la proteína distrofina y la localización de las deleciones génicas (**barras negras**) que se encuentran en los pacientes con distrofia muscular de Duchenne o de Becker. Las deleciones que producen los fenotipos más graves (**arriba**) se encontraron tanto en los pacientes con distrofia muscular de Becker grave (confinados a una silla de ruedas antes de los 20 años de edad) como en los que sufren distrofia muscular de Duchenne (confinados a una silla de ruedas a los 11 años de edad o antes). Las deleciones que provocan los fenotipos menos graves (**abajo**) sólo se encontraron en pacientes con las formas leves o moderadas de distrofia muscular de Becker (en silla de ruedas después de los 20 años). Las deleciones en los extremos del gen se asocian a las formas más graves de distrofia muscular, mientras que las de la región central del bastón se acompañan de síntomas menos intensos. (Tomada de Hoffman, 1993.)

La proteína de membrana distrofina falta en la distrofia muscular de Duchenne

El gen de Duchenne es el segundo gen humano, por tamaño, caracterizado hasta la fecha (el mayor es la titina, la proteína que abarca la longitud de medio sarcómero). Tiene unos 2.5 millones de pares de bases de longitud y supone el 1 % del cromosoma X y el 0.1 % del total del genoma humano. Contiene al menos 79 exones y codifica un ARNm de 14 kilobases. La secuencia de aminoácidos inferida de la proteína previamente desconocida, denominada distrofina, sugiere una estructura en forma de bastón de un peso molecular de 427 000, con dominios similares a los de dos proteínas del citoesqueleto, la α-actinina y la espectrina. Los estudios con anticuerpos situaron a la distrofina en la superficie interna de la membrana plasmática. El extremo aminoterminal de la distrofina está ligado a la actina del citoesqueleto, mientras que el carboxiterminal está ligado al sarcolema.

Los niños con distrofia muscular de Duchenne carecen de distrofina (o poseen menos del 5 % de la cantidad normal). En la distrofia muscular de Becker la proteína está presente, pero o es más corta de lo normal o su cantidad es inferior a la normal. Aproximadamente el 70 % de todos los niños con distrofia muscular de Duchenne presenta una deleción que se puede detectar con sondas de ADNc. La especificidad de estas deleciones se ha aprovechado desde el punto de vista práctico. En los casos con deleciones, el diagnóstico prenatal es relativamente simple y rápido. En los casos sin deleción detectable se puede hacer un diagnóstico indirecto empleando una serie de sondas para la región Xp21, definiendo un patrón constante denominado *haplotipo*. El haplotipo se puede emplear para identificar portadores del gen y determinar si un feto está afectado.

La alteración del mismo gen puede tener como consecuencia enfermedades diferentes. En algunos pacientes con distrofia muscular de Duchenne y en otros con la forma de Becker se observan deleciones aparentemente idénticas. Así, la diferencia de los síntomas depende del efecto de la deleción sobre la pauta de lectura. Si la deleción elimina un múltiplo de tres nucleótidos codificadores, la deleción «conserva la pauta» y el ARNm de tamaño inferior a lo normal se traduce para formar una proteína que sólo carece de los aminoácidos codificados por los nucleótidos que faltan (Fig. 35-5). El producto génico resultante será por tanto de una longitud inferior a la normal, pero todavía puede ser funcional; esta situación produce la forma de Becker, más leve, de distrofia muscular. Si los péptidos que faltan son necesarios para una función completa, esto explicaría que sí se produzcan síntomas.

También la localización de la deleción dentro del gen influye en la gravedad de la distrofia muscular. En general, las formas más graves de distrofia muscular de Becker se asocian a mutaciones en cualquiera de los extremos del gen de la distrofina, mientras que se producen síntomas menos graves cuando está afectada la región central del bastón (Fig. 35-6).

La distrofia muscular con distrofina normal y la distrofia muscular de las cinturas se asocian a mutaciones de los genes de sarcoglucanos

El descubrimiento del gen afectado en la distrofia muscular de Duchenne se siguió rápidamente de progresos en la biología celular del músculo y, de forma simultánea, en el análisis de otras distrofias musculares. Como resultado de este enfoque doble, Kevin Campbell y otros descubrieron nuevas proteínas que ayudaban a explicar

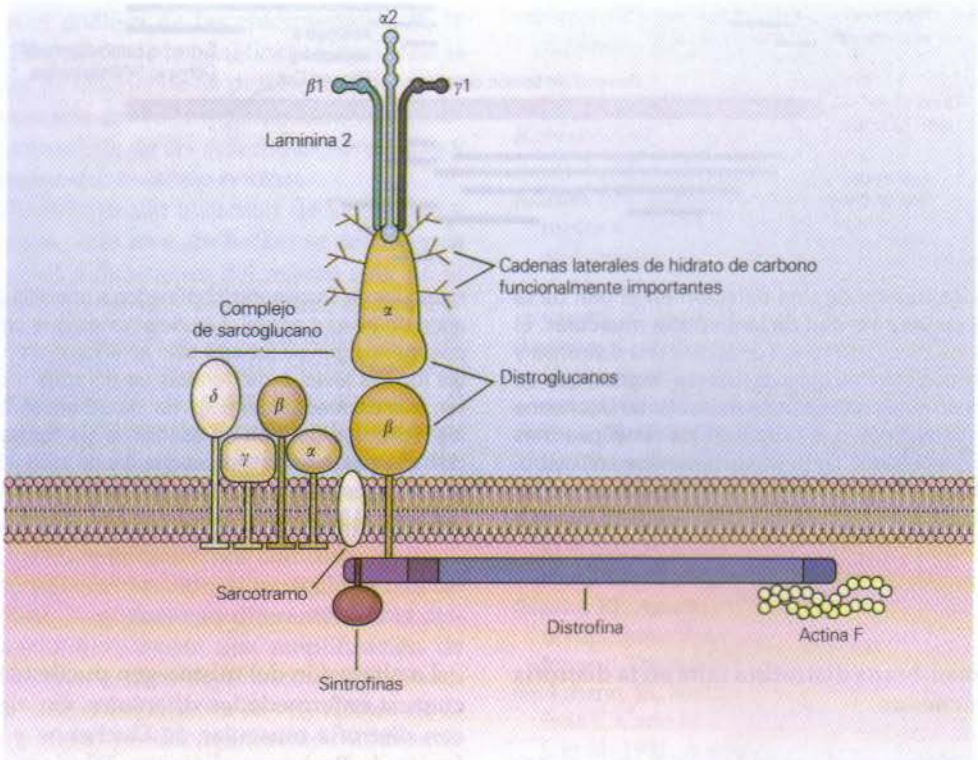


Figura 35-7. Proteínas del citoesqueleto de la membrana superficial del músculo. La distrofina está anclada a la actina del lado citoplásmico de la membrana plasmática de la célula muscular. La sintrofina liga la distrofina a los distroglucanos extracelulares, que a su vez conectan con la merosina. Los cuatro sarcoglucanos son proteínas transmembranosas. Se piensa que el complejo de sarcoglucano funciona como una unidad. Se han atribuido miopatías hereditarias progresivas a mutaciones de cada uno de los sarcoglucanos, y la merosina falta en una distrofia muscular congénita. No se han identificado todavía pacientes con una alteración del distroglucano o de sintrofina. El diagrama está adaptado de los de Justin Fallon y Kevin Campbell.

la función de la distrofina en el músculo normal y, en el transcurso de este proceso, esclarecieron la estructura molecular del músculo.

En gran medida se obtuvo la información localizando en el mapa genético los genes responsables de las distrofias musculares con distrofina normal y después identificando los productos génicos alterados. Estas enfermedades son clínicamente similares a la forma de Duchenne, pero difieren en que la distrofina es normal y en que su herencia es autosómica dominante o recesiva en lugar de ligada al cromosoma X. El esfuerzo internacional de localización se inició en Túnez y se extendió a otros muchos países. La nueva información proporcionó la prueba de la capacidad de la genética molecular para esclarecer enfermedades y, a su vez, obtener nuevos conocimientos sobre la biología de las células normales.

Algunas glucoproteínas asociadas a la distrofina son extracelulares (merosina, antes denominada laminina, y distroglucanos), otras están situadas en el lado citoplásmico de la membrana plasmática muscular (distrofina, sintrofina y utrofina) y algunas abarcan el espesor de la membrana superficial (sarcoglucanos) (Fig. 35-7).

La importancia de las glucoproteínas (sarcoglucanos y distroglucanos) se resalta en las distrofias musculares con distrofina normal. En estos trastornos falta uno de los sarcoglucanos (Cuadro 35-4). Todas estas proteínas asociadas a enfermedad, excepto una, forman parte del citoesqueleto del músculo; la excepción es la calpaína, una proteasa específica del músculo activada por el calcio. Sin embargo, algunas familias no presentan ligamiento con ninguno de estos loci; las mutaciones identificadas explican aproximadamente el 10% de todas las miopatías con distrofina normal. Como grupo, estas distrofias de las cinturas son un ejemplo de la heterogeneidad de locus, por la que productos génicos mutantes diferentes son codificados en diferentes cromosomas pero dan lugar a síndromes clínicos similares.

Las «sarcoglucanopatías» nos enseñan que la distrofina es necesaria para anclar los sarcoglucanos, pero las propias glucoproteínas son importantes por sí mismas y parecen funcionar como un complejo. Si falta un sarcoglucano esencial, la distrofina no funciona correctamente. Además, la mutación de un sarcoglucano produce la pérdida secundaria de otros componentes del complejo.

Cuadro 35-4. Clasificación de las distrofias musculares de las cinturas

Tipo	Herencia	Posición en el mapa	Producto génico	Nombre corriente*
DMC1A	Autosómica dominante	5q	Desconocido	
	Autosómica dominante	No 5q	Desconocido	
DMC2A	Autosómica recesiva	No ligada	Calpaína 3	
DMC2B	Autosómica recesiva	2p	Desconocido	
DMC2C	Autosómica recesiva	13q12	Sarcoglucano γ	DMARGI
DMC2D	Autosómica recesiva	17q12	Sarcoglucano α (adhalina)	Análoga a DMD
DMC2E	Autosómica recesiva	4q12	Sarcoglucano β	Análoga a DMD

* DMARGI, distrofia muscular autosómica recesiva grave de la infancia (SCARMD en la bibliografía anglosajona); DMD = distrofia muscular de Duchenne.

En algunas neuropatías periféricas hereditarias están afectadas las proteínas de la mielina

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth es una neuropatía sensitivomotora hereditaria. Como otras neuropatías periféricas, el trastorno se caracteriza por debilidad muscular y amiotrofia, pérdida de reflejos y pérdida de sensibilidad distal en las extremidades. Estos síntomas aparecen en la niñez o en la adolescencia y progresan lentamente. La introducción de métodos para medir la velocidad de conducción llevó a descubrir que una de sus formas (tipo 1) presenta las características de una neuropatía desmielinizante. La conducción en los nervios periféricos es lenta, con datos histológicos de desmielinización y remielinización. A veces la remielinización induce una hipertrofia macroscópica de los nervios. Los trastornos de tipo 1 son inexorablemente progresivos, sin remisiones ni exacerbaciones.

En la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth la velocidad de conducción es normal. Esta forma se considera una neuropatía axónica sin desmielinización. Ambos tipos, 1 y 2, son de herencia autosómica dominante. La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 3, o enfermedad de Dejerine Sottas, se presenta como una enfermedad muy grave en los niños, e inicialmente se consideró autosómica recesiva.

En la década de los años 90 se comenzaron a localizar los defectos génicos de estas enfermedades. El tipo 1 se atribuyó a mutaciones en dos cromosomas diferentes (heterogeneidad de locus). Una forma más común (tipo 1A) se relacionó con el cromosoma 17, mientras que una forma menos frecuente (1B) se localizó en el 1. Los genes codificaban dos proteínas de mielina: el tipo 1A implicaba un defecto en la proteína de mielina periférica 22, y el tipo 1B, en la proteína de mielina P_0.

Estudios posteriores sobre el síndrome han revelado que mutaciones en diferentes alelos del mismo gen (heterogeneidad alélica) originan síndromes clínicos diferentes. Por ejemplo, un trastorno con síntomas intermitentes y reversibles (denominado ahora *neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por compresión*) tiene características intermitentes y focales y puede afectar a un solo brazo; estos rasgos son totalmente diferentes de los síntomas de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, que es permanente y progresiva y suele afectar a las dos piernas. Sin embargo, tanto la neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por presión como la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1A se localizan en el mismo locus del cromosoma 17 y afectan a la misma proteína, la proteína de mielina periférica 22 (PMP22) (véase Capítulo 4). La forma grave de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de la niñez (tipo 3) también se ha atribuido a mutaciones del mismo gen y producto génico. Se ignora a qué se debe la diferencia entre estas tres variantes de una enfermedad. El responsable podría ser un gen modificador.

El análisis de las mutaciones de PMP22 ha llevado a un nuevo principio de la genética humana, porque la dosis de gen parece explicar las diferencias clínicas. Los individuos normales poseen dos alelos, una «doble dosis». En la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1 el gen situado en un cromosoma está duplicado. Esta duplicación y el gen único no alterado del otro cromosoma suman una triple dosis del gen. Sin embargo, el gen está alterado por una mutación en un cromosoma y ese alelo está ausente, sólo existen una dosis (el alelo normal del otro cromosoma), y el síndrome resultante es la neuropatía hereditaria con predisposición a las parálisis por compresión. Si existen mutaciones en los dos alelos (dosis cero), el síndrome resultante es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 3, la forma grave de la infancia.

Resumen

En ningún otro campo la interacción creativa entre la observación clínica y la neurociencia molecular ha sido más

fructífera que en el análisis de las enfermedades de la unidad motora. El análisis de la genética molecular de la distrofia muscular de Duchenne ha proporcionado información de importancia sobre la organización del genoma humano, la naturaleza de las deleciones heredadas y la función fisiológica del músculo normal.

La forma grave de distrofia muscular de Duchenne y la distrofia muscular, más leve, de Becker se deben en la mayoría de los casos a deleciones del mismo gen. En la forma grave el producto génico, la distrofina, está prácticamente ausente, y en la más leve, la proteína está presente pero en cantidad menor y con una estructura anormal. La identificación de la distrofina condujo al descubrimiento de proteínas relacionadas que son esenciales para mantener la integridad de la membrana superficial muscular normal. Cuando los genes para las proteínas asociadas a la distrofina presentan mutaciones, el resultado son diferentes trastornos clínicos.

Otras enfermedades del nervio y el músculo se han relacionado con clases de mutaciones diferentes. En la distrofia muscular miotónica existe una amplificación de trinucleótidos, y en las formas de Charcot-Marie-Tooth de neuropatía periférica hereditaria se ven efectos de la dosis génica. Se pueden producir diferentes síndromes clínicos por alteraciones de un solo producto génico; probablemente, las diferencias clínicas se deben a las consecuencias, de alivio o empeoramiento, de un segundo gen modificador o a efectos ambientales. Si hemos de desarrollar tratamientos racionales, será necesario descubrir la patogenia completa de estas enfermedades. Necesitaremos entender cómo la mutación produce los síntomas y signos de la enfermedad.

Lewis P. Rowland

Lecturas seleccionadas

Culp WJ, Ochoa J (eds). 1982. *Abnormal Nerves and Muscles as Impulse Generators.* New York: Oxford Univ. Press.

Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, Low PA, Poduslo JF (eds). 1993. *Peripheral Neuropathy,* 3rd ed. Philadelphia: Saunders.

Engel AG, Franzini-Armstrong C (eds). 1994. *Myology,* 2nd ed. New York: McGraw-Hill.

Hoffman EP, Kunkel LM. 1989. Dystrophin in Duchenne/Becker muscular dystrophy. Neuron 2:1019-1029.

Paulson HL, Fischbeck KH. 1996. Trinucleotide repeats in neurogenetic disorders. Annu Rev Neurosci 19:79-107.

Roberts RG. 1995. Dystrophin, its gene, and the dystrophinopathies. Adv Genet 33:177-232.

Rowland LP. 1988. Clinical concepts of Duchenne muscular dystrophy: the impact of molecular genetics. Brain 111:479-495.

Walton JM. 1994. *Diseases of Voluntary Muscle,* 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Referencias

Adrian ED, Bronk DW. 1929. The discharge of impulses in motor nerve fibres. 2. The frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. J Physiol (Lond) 67:119-145.

Ahn AH, Kunkel LM. 1993. The structural and functional diversity of dystrophin. Nat Genet 3:283-291.

Angelini C, Fanin M, Freda MP, Duggan MJ, Siciliano G, Hoffman EP. 1999. The clinical spectrum of sarcoglycanopathies. Neurology 52:176-179.

Azibi K, Bachner L, Beckmann JS, Matsumura K, Hamouda E, Chaouch M, Chaouch A, Ait-Ouarab R, Vignal A, Weissenbach J, et al. 1993. Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with the deficiency of the 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. Hum Mol Genet 2:1423-1428.

Barohn RJ, Amato AA, Griggs RC. 1998. Overview of distal myopathies: from the clinical to the molecular. Neuromuscul Disord 8:309-316.

Beckmann JS, Richard I, Hillaire D, Broux O, Antignac C, Bois E, Cann H, Cottingham RW Jr., Feingold N, Feingold J, et al. 1991. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15. C R Acad Sci Paris 312:141-148.

Ben Olthame K, Hamida MB, Pericak-Vance MA, et al. 1992. Linkage of Tunisian autosomal recessive Duchenne-like muscular dystrophy to the pericentromeric region of chromosome 1eq. Nat Genet 2:315-317.

Biros I, Forest S. 1999. Spinal muscular atrophy; untangling the knot? J Med Genet 36:1-8.

Bonnemann CG, Modi R, Boguchi S, Mizumo Y, Yoshida M, Gussoni E, McNally EM, Duggan DJ, Angelini C, Hoffman EP, Ozawa E, Kunkel LM. 1995. β-Sarcoglycan (A3b) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. Nat Genet 11:266-273.

Borchelt DR, Wong PC, Sisodia SS, Price DL. 1998. Transgenic mouse models of Alzheimer's disease and amyotrophic lateral sclerosis. Brain Pathol 8:735-757.

Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T, et al. 1992. Molecular basis of myotonic muscular dystrophy; expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3′ end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 68:799-808.

Brown RH Jr. 1997. Dystrophin-associated proteins and the muscular dystrophies. Annu Rev Med 48:456-466.

Bushby KMD, Beckmann JS. 1995. Workshop report: the limb-girdle muscular dystrophies—proposal for a new nomenclature. Neuromuscul Disord 5:337-343.

Bushby KMD, Gardner-Medwin S. 1993. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. 1. Natural history. J Neurol 240:98-104.

Bushby KM, Gardner-Medwin S, Nicholson LV, Johnson MA, Haggerty ID, Cleghorn NJ, Harris JB, Bhattacharya SS. 1993. The clinical, genetic and dystrophin characteristics of Becker muscular dystrophy. II. Correlation of phe-

notype with genetic and protein abnormalities. J Neurol 240:105-112.

Campbell KP. 1995. Adhalin gene mutation and autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy. Ann Neurol 38:353-354.

Campbell KP. 1995. Three muscular dystrophies: loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. Cell 80:675-679.

Chance PF, Alderson MK, Lepig KA, et al. 1993. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Cell 72:143-152.

Chance PF, Bird TD, Matsunami N, et al. 1992. Trisomy 17p associated with Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1A phenotype: evidence for gene dosage as a mechanism in CMT1A. Neurology 42:2295-2299.

Davies KE. 1988. Further studies of gene deletions that cause Duchenne and Becker muscular dystrophies. Genomics 2:109-114.

Duggan DJ, Gorospe JR, Fanin M, Hoffman EP, Angelini C. 1997. Mutations in the sarcoglycan genes in patients with myopathy. N Engl J Med 336:618-624.

Fallon JR, Hall ZW. 1994. Building synapses: agrin and dystroglycan stick together. Trends Neurosci 17:469-473.

Fu YH, Pizzuti A, Fenwick R, et al. 1992. Unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy, myotonin protein kinase. Science 255:1256-1258.

Harper PS. 1989. *Myotonic Dystrophy*. London: Saunders.

Hayasaka T, Takada G, Ionasescu VV. 1993. Mutation of the myelin Po gene in Charcot neuropathy type 1B. Hum Mol Genet 2:1369-1372.

Hayashi YK, Mizuno Y, Yoshida M, Nonaka I, Ozawa E, Arahata K. 1995. The frequency of patients with 50 kd dystrophin-associated glycoprotein (50 DAG or adhalin) deficiency in a muscular dystrophy patient population in Japan: immunocytochemical analysis of 50DAG, 43DAG, dystrophin and urotrophin. Neurology 45:551-554.

Hoffman EP. 1993. Genotype/phenotype correlations in Duchenne/Becker dystrophy. In: T Partridge (ed). *Molecular and Cell Biology of Muscular Dystrophy*, pp. 12-36. London: Chapman & Hall.

Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. 1987. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 51:919-928.

Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, Harris JB, Waterston R, Brooke M, Specht L, Kupsky W, Chamberlain J, Caskey CT, Shapiro F, Kunkel LM. 1988. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. N Engl J Med 318: 1363-1368.

Ince PG, Lowe J, Shaw PJ. 1998. Amyotrophic sclerosis: current issues in classification, pathogenesis, and molecular pathology. Neuropath Appl Neurobiol 24:104-117.

Ionasescu VV, Ionasescu R, Searby C. 1993. Screening of dominantly inherited Charcot neuropathies. Muscle Nerve 176:1232-1238.

Karpati G, Ajdukovic D, Arnold D, et al. 1993. Myoblast transfer in Duchenne muscular dystrophy. Ann Neurol 34:8-1 7.

Kubisch C, Schnmidt-Rose T, Fontaine B, Bretqag AH, Jentsch T. 1998. CIC-1 chloride channel mutations in myotonia congenita: variable penetrance of mutations shifting the voltage dependence. Hum Molec Genet 7:1753-1760.

Lim LE, Duclos F, Broux O, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moomaw C, Slaughter C, Tome FMS, Fardeau M, Jackson CE, Beckmann JS, Campbell KP. 1995. β-Sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. Nat Genet 11:257-264.

Lim LE, Campbell KP. 1998. The sarcoglycan complex in limb-girdle muscular dystrophy. Curr Op Neurol 11:443-452.

Ljunggren A, Duggan D, McNally, et al. 1995. Primary adhalin deficiency as a cause of muscular dystrophy in patients with normal dystrophin. Ann Neurol 38:376-372.

Matsumara K, Campbell KP. 1993. Deficiency of dystrophin-associated proteins: a common mechanism leading to muscle cell necrosis in severe childhood muscular dystrophies. Neuromuscul Disord 3:109-118.

Matsumara K, Campbell KP. 1994. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. Muscle Nerve 17:2-15.

Mendell JB, Sahenk A, Prior TW. 1995. The childhood muscular dystrophies: diseases sharing a common pathogenesis of membrane instability. J Child Neurol 10:150-159.

Minetti C, Beltrame F, Marcenaro G, Bonilla E. 1992. Dystrophin at the plasma membrane of human muscle fibers shows a costameric localization. Neuromuscul Disord 2:99-109.

Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. 1988. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of the DMD locus. Genomics 2:90-95.

Moxley RT III. 1992. Myotonic muscular dystrophy. Handbook Clin Neurol 62:209-261.

Ozawa E, Nogouchi S, Mizuno Y, Hagiwara Y, Yoshida M. 1998. From dystrophenopa thy to sarcoglycanopathy: evolution of a concept of muscular dystrophy. Muscle Nerve 21:421-438.

Patel PI, Lupski JR. 1994. Charcot-Marie-Tooth disease: a new paradigm for the mechanism of inherited disease. Trends Genet 10:128-133.

Piccolo F, Roberds SL, Jeanpierre M, Leuturcq F, Azibi K, Beldjord C, Carrie A, Recan D, Chaouch M, Righis A, el Kerch F, Sefiani A, Voit T, Merlini L, Collin H, Eymard B, Beckmann JS, Romero NB, Tome FMS, Fardeau M, Campbell KP, Kaplan, J-C. 1995. Primary adhalinopathy: a common cause of autosomal recessive muscular dystrophy of variable severity. Nat Genet 10:243-245.

Pizzuti A, Friedman DL, Caskey CT. 1993. The myotonic dystrophy gene. Arch Neurol 50:1173-1179.

Plassart-Schiess E, Gervais A, Eymaard B. 1998. Novel muscle chloride channel (CLCN1) mutations in myotonia congenita with various modes of inheritance including incomplete dominance and penetrance. Neurology 50: 1176-1179.

Richard I, Broux O, Allamand V, Passos-Bueno M-R, Zatz M, Tischfield JA, Fardeau M, Jackson CE, Cohen D, Beckmann JS. 1995. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. Cell 81:27-40.

Roa BB, Dyck PJ, Marks HG, Chance PF, Lupski JR. 1993. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. Nat Genet 5:269-273.

Rowland LP. 1998. Diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 160(suppl 1):S6-S24.

Sherrington CS. 1929. Some functional properties attaching to convergence. Proc R Soc Lond B Biol Sci 105:332-362.

Suter U, Patel PI. 1994. Genetic basis of inherited peripheral neuropathies. Hum Mutat 3:95-102.

Tinsley JM, Blake DJ, Zuellig RA, Davies KE. 1994. Increasing complexity of the dystrophin-associated protein complex. Proc Natl Acad Sci U S A 91:8307-8313.

Tinsley JM, Davies KE. 1993. Utrophin: a potential replacement for dystrophin. Neuromuscul Disord 3:537-539.

Waxman S. 1982. Membranes, myelin, and the pathophysiology of multiple sclerosis. N Engl J Med 306:1529-1533.

Worton R. 1995. Muscular dystrophies: diseases of the dystrophin-glycoprotein complex. Science 270:755-756.

36

Reflejos medulares

Los reflejos son muy adaptables y controlan el movimiento de una forma dotada de finalidad

Los reflejos medulares producen patrones coordinados de contracción muscular

- Los reflejos cutáneos producen movimientos complejos que desempeñan funciones protectoras y posturales
- El reflejo miotático actúa contrarrestando el alargamiento de un músculo

Las redes neuronales de la médula espinal contribuyen a la integración de las respuestas reflejas dotadas de finalidad

- El reflejo miotático implica una vía monosináptica
- Las interneuronas inhibidoras coordinan los músculos que rodean una articulación
- La divergencia en las vías reflejas amplifica las entradas sensitivas y coordina las contracciones musculares
- La convergencia de las *aferencias (entradas)* sobre las interneuronas aumenta la flexibilidad de las respuestas reflejas

Las órdenes motoras generadas centralmente pueden alterar la transmisión en las vías reflejas medulares

- Los mecanismos tónicos y dinámicos regulan la intensidad de los reflejos medulares
- Las neuronas motoras γ proporcionan un mecanismo de ajuste de la sensibilidad de los husos musculares

Los reflejos propioceptivos desempeñan un papel importante en la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos

- Los reflejos que afectan a los músculos de las extremidades están mediados por vías medulares y supramedulares
- Los reflejos miotáticos refuerzan las órdenes centrales de movimiento

La lesión del sistema nervioso central produce alteraciones características en los reflejos y en el tono muscular

- La interrupción de las vías descendentes a la médula espinal a menudo produce espasticidad
- La sección de la médula espinal en los humanos provoca un período de shock medular seguido de hiperreflexia

Resumen

DURANTE LOS MOVIMIENTOS NORMALES, el sistema nervioso central emplea información de un vasto conjunto de receptores sensitivos con el fin de asegurar la generación de un patrón correcto de actividad muscular. La información sensitiva de los músculos, las articulaciones y la piel, por ejemplo, es esencial para regular el movimiento. Sin estas aferencias somatosensitivas, los grandes movimientos tienden a ser imprecisos, mientras que las tareas que requieren una coordinación fina de la manos, como abrocharse los botones, son imposibles (véase Capítulo 33).

Charles Sherrington figura entre los pioneros en reconocer la importancia de la información sensitiva para regular los movimientos. En una monografía de gran influencia publicada en 1906, proponía que los reflejos simples, movimientos estereotipados desencadenados por la activación de los receptores situados en la piel o los músculos, son las unidades básicas del movimiento. Propuso además que se pueden producir secuencias complejas de movimientos combinando reflejos simples. Este punto de vista ha sido el principio rector de la fisiología motora durante buena parte de este siglo. Sólo hace relativamente poco se ha modificado, al reconocerse el hecho de que se pueden producir muchos movimientos coordinados en ausencia de información sensitiva. Por ejemplo, en diversas especies se pueden iniciar y mantener patrones locomotores en ausencia de *aferencias* sensitivas estructuradas (Capítulo 37). Sin embargo está fuera de toda duda la noción de que los reflejos desempeñan un papel importante en la estructuración de la actividad motora. El punto de vista actual es que los reflejos se integran con órdenes motoras generadas centralmente para producir movimientos adaptativos.

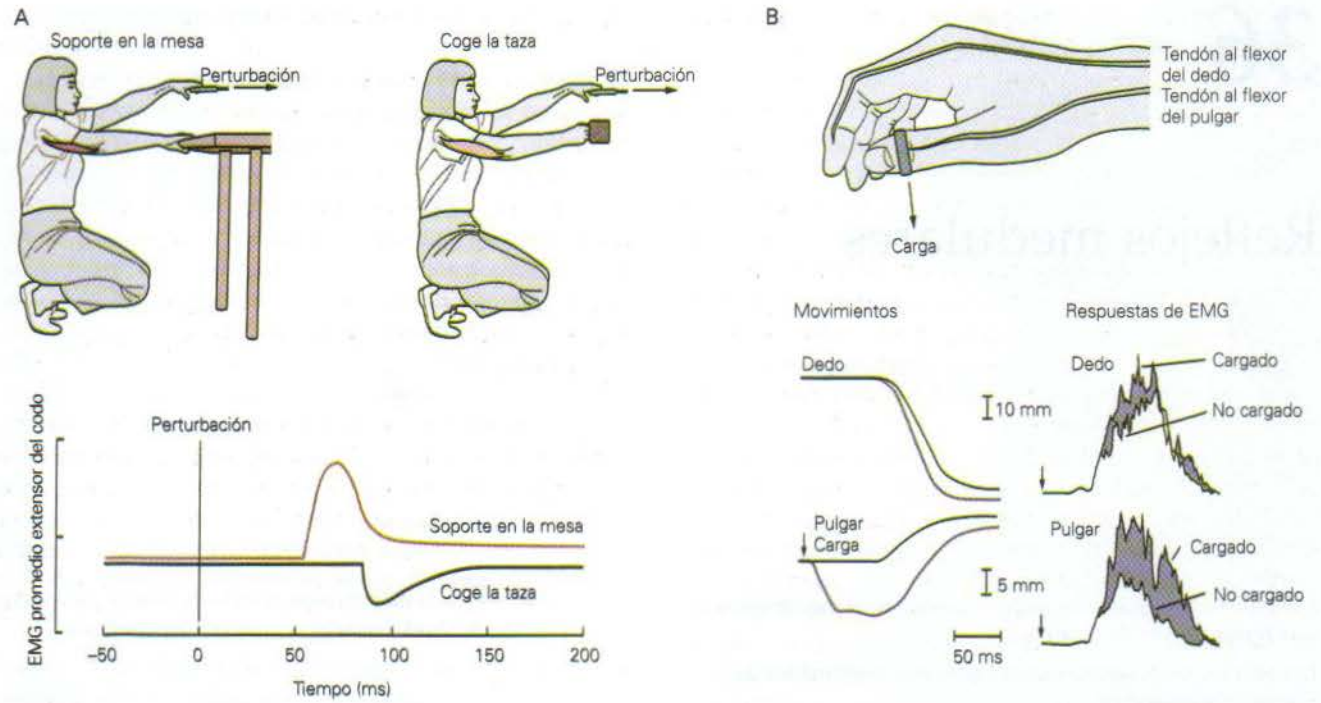


Figura 36-1. Las respuestas reflejas con frecuencia son complejas y pueden variar según la tarea.

A. La perturbación de un brazo causa una respuesta refleja excitadora en el músculo extensor del codo contralateral cuando se emplea la extremidad contralateral para evitar que el cuerpo se vaya hacia delante, pero el mismo estímulo provoca una respuesta inhibidora en el músculo (disminución del EMG) cuando la mano contraria sostiene una taza llena. (Adaptado de Marsden y cols., 1981.)

B. La carga del pulgar durante una secuencia rítmica de movimientos de tocar el dedo y el pulgar provoca una respuesta refleja (zona sombreada en azul) en el músculo que mueve el dedo, así como en el músculo del pulgar cargado. El movimiento adicional del dedo asegura que el movimiento de pinza sigue siendo preciso. (Adaptado de Cole y cols., 1984.)

En este capítulo consideraremos los principios que subyacen a la organización y función de los reflejos, centrándonos en los reflejos medulares. Los estímulos sensitivos de los reflejos medulares proceden de receptores situados en los músculos, las articulaciones y la piel, y los circuitos nerviosos responsables de la respuesta motora están localizados, en su totalidad, en la médula espinal. Tradicionalmente, los reflejos se han considerado movimientos automáticos, estereotipados, en respuesta a la estimulación de los receptores periféricos. Este punto de vista procedía fundamentalmente de los primeros estudios sobre preparados reducidos con animales en los que se estudiaban los reflejos bajo un conjunto de condiciones normalizadas. Sin embargo, cuando los investigadores extendieron sus estudios para medir los reflejos en el transcurso de la conducta normal, nuestro concepto de los reflejos varió sustancialmente. Sabemos en la actualidad que en condiciones normales los reflejos se pueden modificar para adaptarlos a la tarea. Esta flexibilidad permite la incorporación lenta de los reflejos a movimientos complejos iniciados por órdenes centrales.

Los reflejos son muy adaptables y controlan el movimiento de una forma dotada de finalidad

Un buen ejemplo de la adaptabilidad de los reflejos se ve cuando se estiran los músculos de la muñeca de un brazo mientras un sujeto está de rodillas o en pie. Los músculos estirados se contraen, pero los músculos de otras extremidades se contraen también para evitar una pérdida de equilibrio. Es interesante que la respuesta refleja del extensor del codo del brazo *contrario* depende de la tarea que está realizando ese brazo. Si el brazo se está empleando para estabilizar el cuerpo (agarrado al borde de una mesa) se provoca una potente respuesta excitadora en los músculos extensores del codo para oponerse a la caída del cuerpo hacia delante. Si el brazo está sujetando un objeto inestable, como una taza de té, una inhibición refleja de los extensores del codo impide los movimientos de la taza (Fig. 36-1A).

Otro ejemplo de la adaptabilidad de los reflejos es el reflejo de los músculos flexores de los dedos y del pulgar

en respuesta al estiramiento de los músculos del pulgar. Si nos oponemos a la flexión del pulgar mientras el sujeto está intentando tocar rítmicamente la punta del pulgar con la punta del dedo, se produce una respuesta de latencia corta *tanto* en los músculos flexores de los dedos *como* en los del pulgar. El reflejo en el músculo flexor de los dedos produce un movimiento mayor de flexión del dedo para compensar la disminución de la flexión del pulgar, asegurando así la realización de la tarea pretendida (Fig. 36-1B). Si el sujeto está realizando simplemente movimientos rítmicos del pulgar, se produce una respuesta refleja sólo en el músculo flexor del pulgar.

Un tercer ejemplo de la naturaleza adaptable de los reflejos implica a un reflejo condicionado de flexión-retirada. La retirada en flexión puede asociarse con un tono auditivo por técnicas clásicas de condicionamiento (Capítulo 62). Se pide a los sujetos que coloquen el dedo índice, con la superficie palmar hacia abajo, sobre un electrodo. Después se administra una corriente eléctrica suave unida al tono. Como cabe esperar, después de sólo unos cuantos de estos pares de estímulos el tono auditivo desencadenará el reflejo de retirada. ¿Qué es exactamente lo que se ha condicionado? ¿Se trata de la contracción de un grupo fijo de músculos o un *acto* de conducta que retira el dedo del estímulo nocivo? Esa cuestión se puede resolver pidiendo a los sujetos que den la vuelta a sus manos después de que el condicionamiento sea completo, de forma que sea ahora la superficie dorsal del dedo la que esté en contacto con el electrodo. La mayoría de los sujetos retirará los dedos del electrodo cuando suene el tono, incluso aunque esto signifique la contracción de los músculos opuestos. Por lo tanto, la respuesta refleja condicionada al tono no es sólo la contracción de un conjunto estereotipado de músculos, sino una conducta apropiada.

Estos ejemplos ilustran tres principios importantes. Primero, la transmisión en las vías reflejas se establece de acuerdo con la tarea motora. El estado de las vías reflejas para cualquier tarea se denomina *conjunto funcional*. Se desconoce en gran parte la forma exacta en que se establece el conjunto funcional para la mayoría de las tareas motoras (el descubrimiento de los mecanismos subyacentes constituye uno de los mayores retos y de los aspectos más excitantes de la investigación actual sobre los sistemas motores). Segundo, la *aferencia* sensitiva de una fuente localizada generalmente produce respuestas reflejas en muchos músculos, algunos de los cuales pueden estar distantes del estímulo. Estas múltiples respuestas son coordinadas para lograr el objetivo pretendido. Tercero, los centros supramedulares desempeñan un papel importante para regular y adaptar los reflejos medulares, incluso hasta el punto de invertir movimientos cuando es apropiado.

Con el fin de comprender la base nerviosa de los reflejos y cómo se modifican para una tarea determinada, hemos de tener primero un conocimiento meticuloso de cómo están organizadas las vías reflejas en la médula espinal. La médula espinal es un lugar importante de integración de los reflejos con órdenes centrales, y muchas características cualitativas de los reflejos se mantienen después de la sección medular completa.

Los reflejos medulares producen patrones coordinados de contracción muscular

Los reflejos cutáneos producen movimientos complejos que desempeñan funciones protectoras y posturales

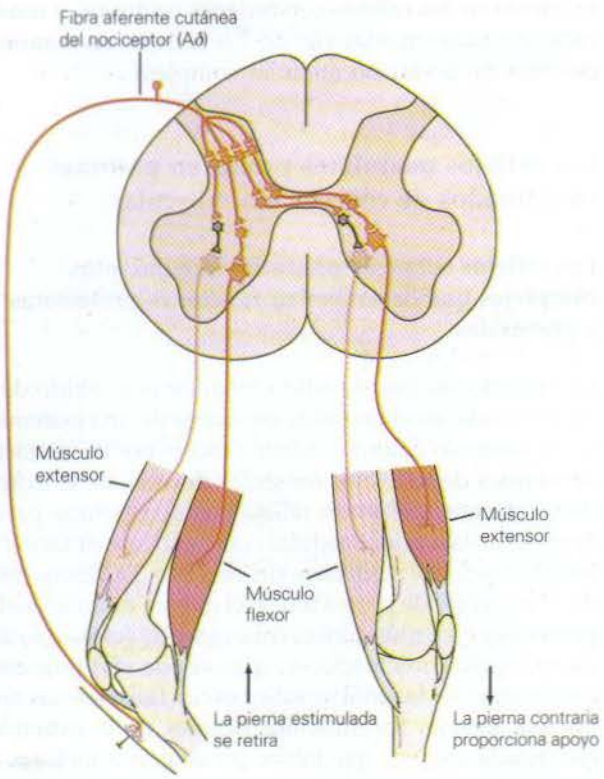
Un ejemplo familiar de reflejo medular es el reflejo de flexión-retirada, en el que aleja rápidamente una extremidad de un estímulo doloroso, habitualmente por la contracción simultánea de todos los músculos flexores de la extremidad. Sabemos que es un reflejo medular porque persiste después de la sección medular completa, una situación que aísla los circuitos medulares del encéfalo. La flexión-retirada es un reflejo de protección en el que un estímulo aislado provoca que los músculos se contraigan de forma coordinada en muchas articulaciones. A través de vías polisinápticas divergentes la señal sensitiva excita las neuronas motoras que inervan los músculos flexores de la extremidad estimulada a la vez que inhibe las neuronas motoras que inervan los extensores de la extremidad (Fig. 36-2A).

La excitación de un grupo de músculos y la inhibición de sus antagonistas es lo que Sherrington denominó por primera vez *inervación recíproca*. (Los músculos antagonistas son los que actúan en dirección opuesta a un determinado músculo; por ejemplo, los extensores de la rodilla son los antagonistas de los flexores de la rodilla.) La inervación recíproca es un principio esencial de la organización motora y se tratará más adelante en este capítulo.

Junto con la flexión de la extremidad estimulada, el reflejo puede producir un efecto contrario en la extremidad contralateral, es decir, una excitación de las neuronas motoras extensoras y una inhibición de las flexoras. Este *reflejo de extensión cruzada* sirve para facilitar el apoyo postural durante el alejamiento de un pie de un estímulo doloroso. La contracción de los músculos extensores de la pierna contraria contrarresta el aumento de la carga causado por la elevación de la extremidad estimulada. Así, la flexión-retirada es un acto motor completo, aunque simple.

Aunque los reflejos de flexión son relativamente estereotipados en su forma, tanto la extensión espacial como la fuerza de la contracción muscular dependen de la intensidad del estímulo (Capítulo 33). Tocar una estufa que está poco caliente puede producir una retirada moderadamente rápida sólo de la muñeca y el codo, mientras que si está muy caliente conduce invariablemente a una contracción enérgica de todas las articulaciones, provocando el rápido alejamiento de toda la extremidad. La duración del reflejo suele aumentar con la intensidad del estímulo, y las contracciones producidas en un reflejo de

A Reflejo de flexión y de extensión cruzada



B_1 Reflejo miotático

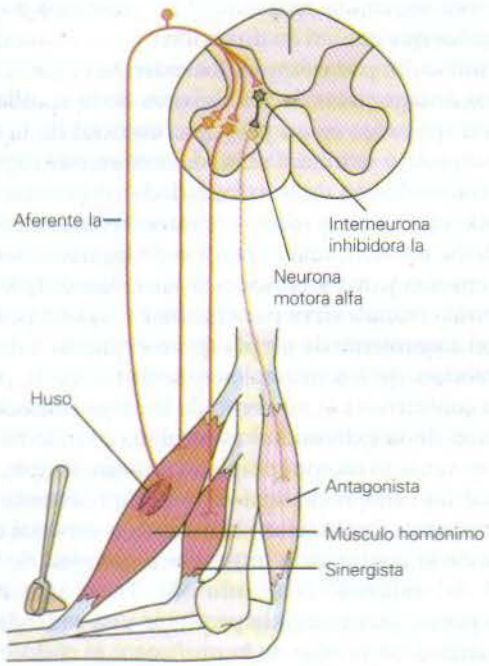
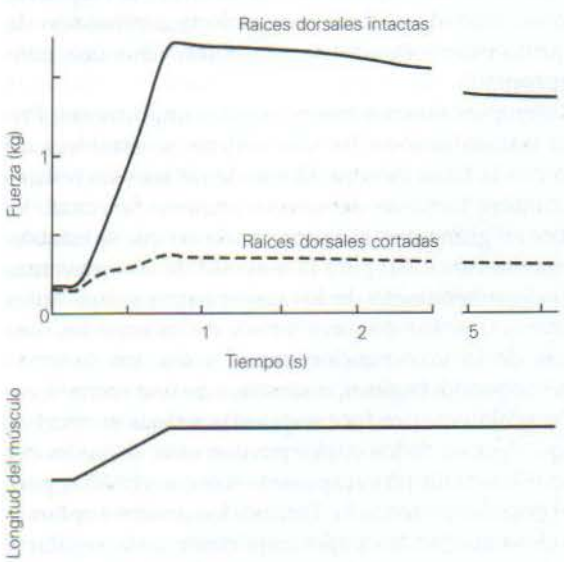


Figura 36-2. Los reflejos medulares implican las contracciones coordinadas de numerosos músculos de las extremidades.

A. Los reflejos de flexión y de extensión cruzada están mediados por vías polisinápticas de la médula espinal. Una vía excitadora activa las neuronas motoras que inervan los músculos flexores homolaterales, que retiran la extremidad de los estímulos nocivos. Al mismo tiempo, las neuronas motoras que inervan los músculos extensores contralaterales son excitadas para proporcionar apoyo durante la retirada de la pierna. Las interneuronas inhibidoras aseguran que las neuronas motoras que inervan los músculos antagonistas estén inactivas durante la respuesta refleja. (Adaptada de Schmidt, 1983.)

B.1. Los reflejos miotáticos están mediados por vías monosinápticas. Las fibras aferentes la de los husos musculares establecen conexiones excitadoras sobre dos conjuntos de neuronas motoras: las motoneuronas α que inervan el mismo músculo (homónimo) del que proceden, y las neuronas motoras que inervan los músculos sinérgicos. También actúan a través de interneuronas inhibidoras para inhibir las neuronas motoras que inervan los músculos antagonistas. Cuando un músculo se estira, las aferentes la aumentan su ritmo de activación. Esto lleva a la contracción del mismo músculo y los sinergistas, y a la relajación del antagonista. Por lo tanto, el reflejo tiende a contrarrestar el estiramiento, facilitando las propiedades de resorte de los músculos. **2.** La naturaleza refleja de las contracciones producidas por el estiramiento muscular se revela por la gran contracción de un músculo extensor cuando es sometido a estiramiento, comparada con el pequeño incremento de la fuerza después de cortar las aferencias sensitivas en la raíz dorsal. (Adaptado de Liddell y Sherrington, 1924.)

B_2



flexión siempre duran más que el estímulo. Por tanto, los reflejos no son simplemente repeticiones de un patrón estereotipado de movimiento; son modulados por propiedades del estímulo.

Dada la similitud del reflejo de flexión-retirada con el dar pasos, en el pasado se pensaba que la marcha podría ser generada simplemente como una serie de reflejos de flexión. En la actualidad sabemos que un componente importante del sistema de control nervioso de la marcha es un conjunto de circuitos medulares intrínsecos que no requieren estímulos sensitivos para producir el patrón básico de la marcha (Véase Capítulo 37). Sin embargo, en los mamíferos los circuitos medulares intrínsecos que controlan la marcha comparten muchas interneuronas que participan en los reflejos de flexión.

El reflejo miotático actúa contrarrestando el alargamiento de un músculo

Quizá el reflejo medular más importante, y con seguridad el más estudiado, sea el *reflejo miotático*, una contracción muscular que se produce cuando un músculo se alarga. Inicialmente se pensaba que los reflejos miotáticos eran una propiedad intrínseca de los músculos. Sin embargo, Sherrington demostró en el cambio de siglo que se podían abolir seccionando tanto las raíces dorsales como las ventrales, estableciendo, por tanto, que requerían una aferencia sensitiva desde el músculo a la médula espinal y una vía de regreso a los músculos. Ahora sabemos que el receptor que detecta la variación de longitud es el huso muscular (véase Recuadro 36-1) y que los axones aferentes establecen conexiones excitadoras directas con las neuronas motoras (Fig. 36-2B).

En su investigación sobre los reflejos, Sherrington desarrolló un valioso modelo experimental para investigar los circuitos medulares. Hizo sus experimentos con gatos cuyos troncos encefálicos habían sido seccionados a nivel mesencefálico, entre los tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores. Esto se denomina *preparación descerebrada*. El efecto de este procedimiento es desconectar el resto del encéfalo de la médula espinal, bloqueando así las sensaciones de dolor, además de interrumpir la regulación normal de los reflejos por centros cerebrales superiores.

Cuando Sherrington trataba de flexionar pasivamente la pata trasera en extensión rígida de un gato descerebrado, notó un aumento de la contracción de los músculos que estaban siendo estirados (Fig. 36-B2). A esto lo denominó reflejo miotático. Sherrington descubrió también que el estiramiento de un músculo provocaba que los músculos antagonistas se relajaran. Concluyó que el estímulo de estiramiento causaba la excitación de ciertas neuronas motoras y la inhibición de otras (inervación recíproca).

Los animales descerebrados tienen reflejos medulares estereotipados y habitualmente exaltados, lo que facilita el examen de los factores que controlan su expresión. También muestran un aumento considerable del tono muscular extensor, a veces suficiente como para mantener en pie al animal. El tono muscular está aumentado porque, en ausencia de control por centros cerebrales superiores, las vías descendentes del tronco encefálico facilitan poderosamente los circuitos neuronales que participan en los reflejos miotáticos de los músculos extensores.

En animales normales los reflejos medulares son más débiles y considerablemente más variados en cuanto a su intensidad que en los descerebrados, porque existe un equilibrio entre la facilitación y la inhibición. Las vías descendentes de la corteza cerebral y otros centros superiores del cerebro regulan de forma continua la fuerza de los reflejos miotáticos.

Las redes neuronales de la médula espinal contribuyen a la integración de las respuestas reflejas dotadas de finalidad

El reflejo miotático implica una vía monosináptica

El circuito nervioso responsable del reflejo miotático fue una de las primeras vías reflejas en ser estudiada con detalle (véase Capítulo 4). La fase fisiológica de este reflejo se aclaró midiendo la latencia de la respuesta provocada en las raíces ventrales cuando se estimulaban eléctricamente las raíces dorsales. Cuando se activan selectivamente las grandes fibras aferentes la de las terminaciones primarias del huso muscular, la latencia del reflejo a través de la médula espinal es inferior a 1 ms. (La clasificación de las fibras sensitivas del músculo se muestra en el Recuadro 36-2.) Como el retraso que produce una sola sinapsis es de 0.5 a 0.9 ms, se puede inferir que las fibras Ia establecen conexiones directas con las neuronas motoras α, creando una *vía monosináptica* (Fig. 36-4).

Las fibras Ia de un músculo no sólo excitan las neuronas motoras que inervan ese músculo (*conexiones homónimas)* sino también las que inervan músculos con una acción mecánica similar (*conexiones heterónimas)*. El patrón de conexiones entre las fibras Ia y las neuronas motoras se puede demostrar directamente mediante técnicas de registro intracelular. El registro intracelular ha mostrado también que las neuronas motoras α que inervan los músculos antagonistas reciben inhibición de las fibras Ia a través de una clase específica de interneuronas inhibidoras, las *interneuronas inhibidoras Ia*. Esta vía inhibidora bisináptica es la base de la inervación recíproca; cuando un músculo se estira, los antagonistas se relajan.

Las interneuronas inhibidoras coordinan los músculos que rodean una articulación

La inervación recíproca no sólo es útil en los reflejos miotáticos, sino también en los movimientos voluntarios. La relajación del músculo antagonista durante los movimientos facilita la velocidad y la eficiencia porque los

Recuadro 36-1. Husos musculares

Los husos musculares son pequeños receptores sensitivos encapsulados, en forma de huso, localizados en la parte carnosa del músculo. Su principal función es enviar señales sobre las variaciones en la longitud del músculo en cuyo interior se alojan. Las variaciones en la longitud de los músculos están estrechamente asociadas con los cambios en los ángulos de las articulaciones que atraviesan. Por ello, los husos musculares pueden ser empleados por el sistema nervioso central para detectar las posiciones relativas de los diferentes segmentos corporales.

Cada huso posee tres componentes principales: 1) un grupo de fibras musculares especializadas *intrafusales* cuyas regiones centrales no son contráctiles; 2) terminaciones sensitivas mielínicas de gran diámetro, que se originan a partir de las regiones centrales de las fibras intrafusales; y 3) terminaciones motoras mielínicas de pequeño diámetro que inervan las regiones polares contráctiles de las fibras intrafusales (Fig. 36-3A). Cuando las fibras intrafusales se estiran, lo que a menudo se denomina «cargar el huso», también se distienden las terminaciones sensitivas, que aumentan su ritmo de activación. Como los husos musculares están dispuestos en paralelo con el vientre principal del músculo, las fibras musculares varían de longitud cuando lo hace el conjunto del músculo. Así, al estirarse el músculo, aumenta la actividad de las terminaciones sensitivas de los husos musculares. Cuando se acorta el músculo, el huso se descarga y la actividad disminuye.

La inervación motora de las fibras musculares intrafusales procede de las neuronas motoras de pequeño diámetro, denominadas neuronas motoras γ, para diferenciarlas de las motoneuronas α, de gran diámetro, que inervan las fibras musculares extrafusales. La contracción de las fibras musculares intrafusales no contribuye a la fuerza de la contracción muscular. La activación de las motoneuronas γ más bien causa un acortamiento de las regiones polares de las fibras intrafusales. Esto a su vez distiende la región central no contráctil, tirando de sus dos extremos, lo que induce un aumento del ritmo de activación de las terminaciones sensitivas o una mayor probabilidad de que la distensión del músculo haga que la terminación sensitiva descargue. Así, las neuronas motoras γ proporcionan un mecanismo para ajustar la sensibilidad de los husos musculares.

La estructura y el comportamiento funcional de los husos musculares es considerablemente más compleja de lo que implica esta descripción simple. Cuando un músculo se estira, existen dos fases de la variación de longitud: una fase dinámica, el período en cuyo transcurso está cambiando la longitud, y una fase estática o de estado estacionario, cuando el músculo se ha estabilizado en una nueva longitud. Las especializaciones estructurales en el seno de cada componente de los husos musculares permiten que las aferencias del huso envíen por separado señales de cada fase.

Existen dos tipos de fibras musculares intrafusales: las fibras nucleares de bolsa y las fibras nucleares en cadena. Un huso muscular típico posee 2 ó 3 fibras de bolsa y un número variable de fibras en cadena, aproximadamente 5. Además, existen dos tipos de terminaciones nerviosas sensitivas: una terminación primaria única y un número variable de terminaciones secundarias (hasta 8). La terminación primaria (fibra Ia) forma una espiral en torno a la región central de todas las fibras musculares intrafusales (Fig. 36-3B). Las terminaciones secundarias (fibras del grupo II) están localizadas en la vecindad de las regiones centrales de las fibras estáticas de bolsa y de cadena. Las neuronas motoras γ se pueden dividir también en dos clases, dinámicas y estáticas. Las motoneuronas γ dinámicas inervan las fibras de bolsa dinámicas, mientras que las neuronas motoras γ inervan las fibras de bolsa y de cadena estáticas.

Esta dualidad estructural se refleja en una dualidad funcional. La descarga de estado estacionario, o tónica, de las terminaciones sensitivas primarias y secundarias envía señales sobre la longitud del músculo en estado estacionario. Las terminaciones primarias son además muy sensibles a la velocidad de estiramiento, lo que les permite suministrar información respecto a la velocidad de los movimientos. Como son muy sensibles a pequeñas variaciones, las terminaciones primarias proporcionan una información rápida sobre variaciones inesperadas de la longitud, que resultan útiles para generar reacciones rápidas de corrección.

El aumento de la actividad de las neuronas motoras γ *dinámicas* aumenta la sensibilidad dinámica de las terminaciones primarias pero carece de influencia en las terminaciones secundarias. El aumento de actividad de las motoneuronas γ *estáticas* aumenta el nivel tónico de actividad tanto de las terminaciones primarias como secundarias, disminuye la sensibilidad dinámica de las terminaciones primarias, y puede evitar la supresión de la actividad cuando el músculo se libera del estiramiento (Fig. 36-3C). Por tanto, el sistema nervioso central puede ajustar la sensibilidad dinámica y estática de las fibras sensitivas de los husos musculares de forma independiente.

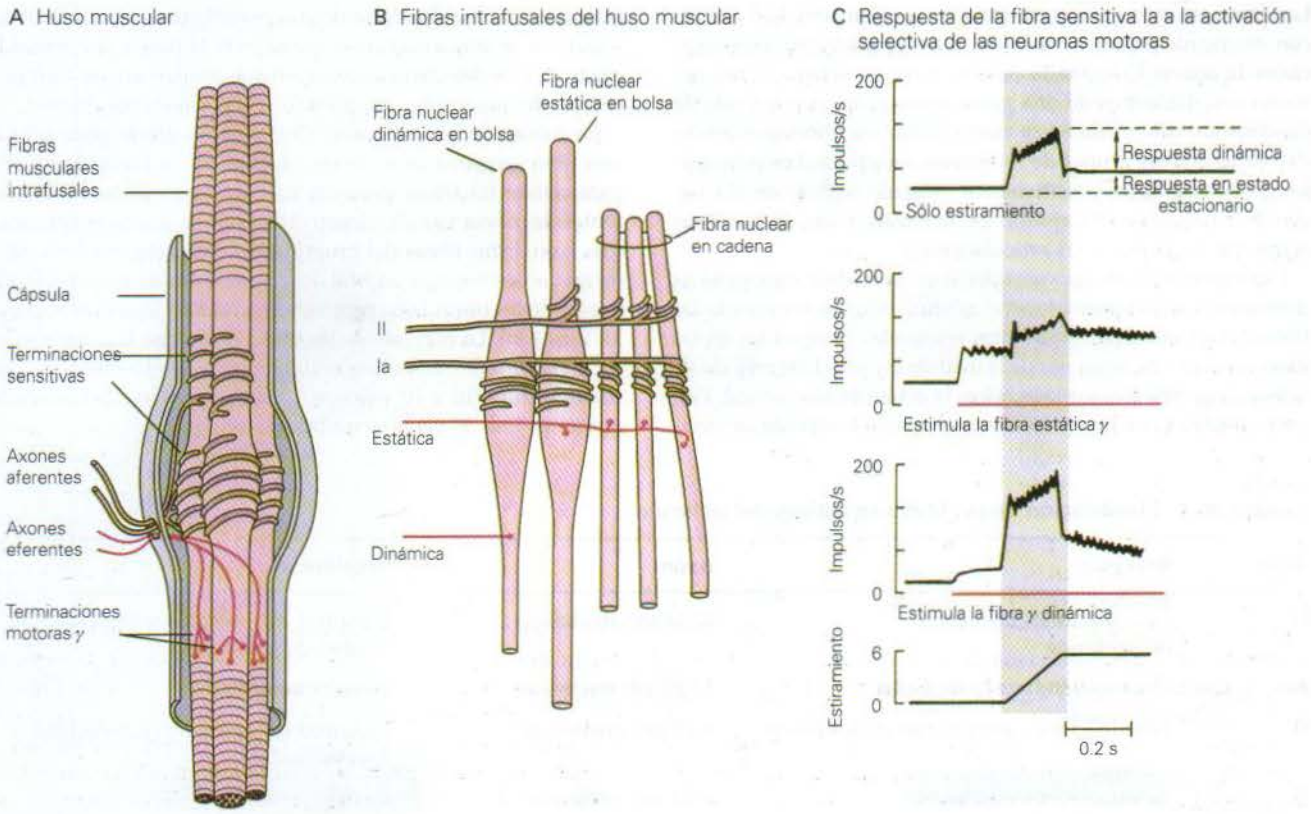


Figura 36-3

A. Los principales componentes del huso muscular son las fibras musculares intrafusales, las terminaciones nerviosas sensitivas aferentes y las fibras motoras eferentes. Las fibras intrafusales son fibras musculares especializadas: sus regiones centrales no son contráctiles. Las terminaciones nerviosas sensitivas forman una espiral en torno a las regiones centrales de las fibras intrafusales y responden al estiramiento de estas fibras. Las neuronas motoras γ inervan las regiones polares contráctiles de las fibras intrafusales. La contracción de las fibras intrafusales tira de la región central desde ambos extremos y modifica la sensibilidad al estiramiento de las terminaciones de las fibras sensitivas. (Adaptado de Hulliger, 1984.)

B. El huso muscular contiene tres tipos de fibras intrafusales: nucleares dinámicas en bolsa, nucleares estáticas en bolsa y nucleares en cadena. Una única fibra sensitiva la inerva los tres tipos de fibras, formando una terminación sensitiva primaria. Una fibra sensitiva del grupo II inerva las fibras nucleares en cadena y las fibras estáticas en bolsa, formando una terminación sensitiva secundaria. Las fibras intrafusales son inervadas por dos tipos de motoneuronas diferentes. Las neuronas γ dinámicas sólo inervan las fibras dinámicas en bolsa; las neuronas motoras γ estáticas inervan diversas combinaciones de fibras en cadena y fibras estáticas en bolsa. (Adaptado de Boyd, 1980.)

C. La estimulación selectiva de los dos tipos de neuronas motoras γ posee efectos diferentes sobre la activación de las terminaciones sensitivas primarias en el huso (las fibras Ia). Sin estimulación γ la fibra la muestra una pequeña respuesta dinámica al estiramiento muscular y un discreto aumento de la frecuencia de activación en estado estacionario. Cuando una neurona motora γ estática es estimulada, la respuesta en estado estacionario de la fibra Ia aumenta, pero existe una disminución de la respuesta dinámica. Cuando una neurona motora γ dinámica es estimulada, la respuesta dinámica de la fibra Ia se facilita notablemente, pero la respuesta en estado estacionario vuelve gradualmente a su nivel inicial. (Adaptado de Brown y Matthews, 1966.)

Recuadro 36-2. Activación selectiva de las fibras sensitivas del músculo

Las fibras sensitivas se clasifican por su diámetro. Los axones con diámetros grandes conducen más rápidamente los potenciales de acción. Como cada clase de receptor origina fibras aferentes con diámetros de una gama restringida, este método de clasificación diferencia hasta cierto punto las fibras que proceden de diferentes grupos de receptores sensitivos. Los principales grupos de fibras sensitivas del músculo figuran en el Cuadro 36-1 (véase en el Capítulo 24, la clasificación de las fibras sensitivas de la piel y las articulaciones).

La organización de las vías reflejas en la médula espinal se ha determinado fundamentalmente estimulando eléctricamente las fibras sensitivas y registrando las respuestas provocadas en las distintas clases de neuronas de la médula espinal. Este método de activación posee tres ventajas sobre la estimulación natural. Permite establecer con precisión la cronología de la entrada aferente; las respuestas centrales provocadas por diferentes clases de fibras sensitivas se pueden evaluar graduando la fuerza del estímulo eléctrico; y ciertas clases de receptores se pueden activar de forma aislada (lo que resulta imposible en condiciones naturales).

La fuerza de los estímulos eléctricos necesaria para activar una fibra sensitiva se mide en relación con la fuerza necesaria para activar las fibras aferentes mayores, porque las fibras aferentes de mayor tamaño tienen el umbral de activación eléctrica más bajo. Estas fibras del grupo I se suelen activar en un nivel de una o dos veces el umbral de las aferentes de mayor tamaño (teniendo las fibras Ia en promedio un umbral algo más bajo que las fibras Ib). La mayoría de las fibras del grupo II se activan en un nivel de 2-5 veces el umbral, mientras que las fibras pequeñas del grupo III y IV requieren potencias de estimulación del orden de 10 a 50 veces el umbral de activación.

Cuadro 36-1. Clasificación de las fibras sensitivas del músculo

Tipo	Receptor	Axón	Sensible a
Ia	Terminaciones primarias de los husos	12-20 μm mielínicas	Longitud del músculo y velocidad de cambio de la longitud
Ib	Órganos tendinosos de Golgi	12-20 μm mielínicas	Tensión muscular
II	Terminaciones secundarias de los husos	6-12 μm mielínicas	Longitud del músculo (sensibilidad a baja velocidad)
II	Terminaciones no fusales	6-12 μm mielínicas	Presión profunda
III	Terminaciones nerviosas libres	2-6 μm mielínicas	Dolor, estímulos químicos y temperatura (importantes para la respuesta fisiológica al ejercicio)
IV	Terminaciones nerviosas libres	0.5-2 μm no mielínicas	Dolor, estímulos químicos y temperatura

músculos que realizan el movimiento primario no trabajan contra la contracción de los músculos que se oponen a ellos. Las interneuronas inhibidoras Ia que participan en el reflejo miotático se emplean también para coordinar la contracción muscular durante los movimientos voluntarios. Las interneuronas reciben aferencias de fibras colaterales de los axones que descienden procedentes de las neuronas de la corteza motora, estableciendo conexiones excitadoras directas con las neuronas motoras medulares (Fig. 36-5A). Esta organización característica simplifica el control de los movimientos voluntarios, porque los centros superiores no tienen que enviar órdenes independientes a los músculos antagonistas.

La inervación recíproca de los músculos de acciones opuestas no sólo es la única forma útil de coordinación. A veces resulta ventajoso contraer al mismo tiempo el músculo que realiza el movimiento primario y el antagonista. Esta *contracción simultánea* posee el efecto de fijar la articulación, y es más útil cuando resultan cruciales la precisión y la estabilización articular. Un ejemplo de este fenómeno es la contracción simultánea de los músculos flexores y extensores del codo inmediatamente antes de coger una pelota (véase el Capítulo 33). Las interneuronas inhibidoras Ia reciben tanto señales excitadoras como inhibidoras de todas las vías descendentes importantes (Fig. 36-5A). Al variar el equilibrio de las entradas excitadoras e inhibidoras sobre estas interneuronas, los centros supramedulares pueden reducir la inhibición recíproca y permitir la contracción simultánea, controlando de este modo la relativa fijación articular necesaria para cumplir los requisitos del acto motor.

La actividad de las neuronas motoras medulares también está regulada por otra clase importante de interneuronas inhibidoras, las *células de Renshaw* (Fig. 36-5B). Las células de Renshaw son excitadas por colaterales de los axones de las neuronas motoras y establecen conexiones sinápticas inhibidoras con varias poblaciones de neuro-

nas motoras, como las mismas neuronas motoras que las excitan, y con las interneuronas inhibidoras Ia. Las conexiones de las células de Renshaw con las neuronas motoras forman un sistema de retroacción negativa que puede ayudar a estabilizar el ritmo de activación de las neuronas motoras, mientras que las conexiones con las interneuronas inhibidoras pueden regular la fuerza de la inhibición recíproca a las neuronas motoras antagonistas. Además, las células de Renshaw reciben *aferencias* sinápticas importantes de las vías descendentes y distribuyen la inhibición a grupos de neuronas motoras e interneuronas Ia relacionadas con la tarea. Por tanto, es probable que contribuyan a establecer el patrón de transmisión en vías Ia de grupos divergentes de acuerdo con la tarea motora.

La divergencia en las vías reflejas amplifica las aferencias sensitivas y coordina las contracciones musculares

En todas las vías reflejas de la médula espinal las neuronas aferentes establecen conexiones divergentes con un elevado número de neuronas diana a través de la ramificación del componente central del axón. El reflejo de flexión-retirada, por ejemplo, implica una amplia divergencia en el interior de la médula espinal. La estimulación de un pequeño número de aferencias sensitivas de una zona localizada de la piel basta para provocar la contracción de músculos ampliamente distribuidos y generar así un patrón motor coordinado.

Lorne Mendell y Elwood Henneman emplearon técnicas de amplificación con ordenador para determinar la extensión por la que se distribuyen los potenciales de acción de las fibras Ia únicas entre las neuronas motoras medulares. Examinando las neuronas motoras del gemelo interno de gato, observaron que axones individuales Ia establecían sinapsis excitadoras con todas las neuronas motoras homónimas. Esta amplia divergencia amplifica eficazmente el efecto de las señales de las fibras Ia individuales, produciendo un potente impulso excitador en el músculo en el que se originan (*excitación autógena*).

Los axones del grupo Ia proporcionan también *aferencias* excitadoras a muchas de las neuronas motoras que inervan los músculos sinérgicos (hasta el 60 % de las neuronas de algunos músculos sinérgicos). Estas conexiones, aunque amplias, no son tan poderosas como las conexiones con las neuronas motoras homónimas. La potencia de estas conexiones varía de un músculo a otro de forma compleja, de acuerdo con la similitud de las acciones mecánicas de los músculos sinérgicos. Ya hemos señalado que, en el control de los movimientos voluntarios, las vías descendentes emplean la inhibición recíproca de los antagonistas del reflejo miotático. Un principio similar es válido para los músculos sinérgicos. Así, las vías del reflejo de estiramiento proporcionan un mecanismo principal merced al cual las contracciones de diferentes músculos pueden vincularse entre sí tanto en acciones voluntarias como reflejas.

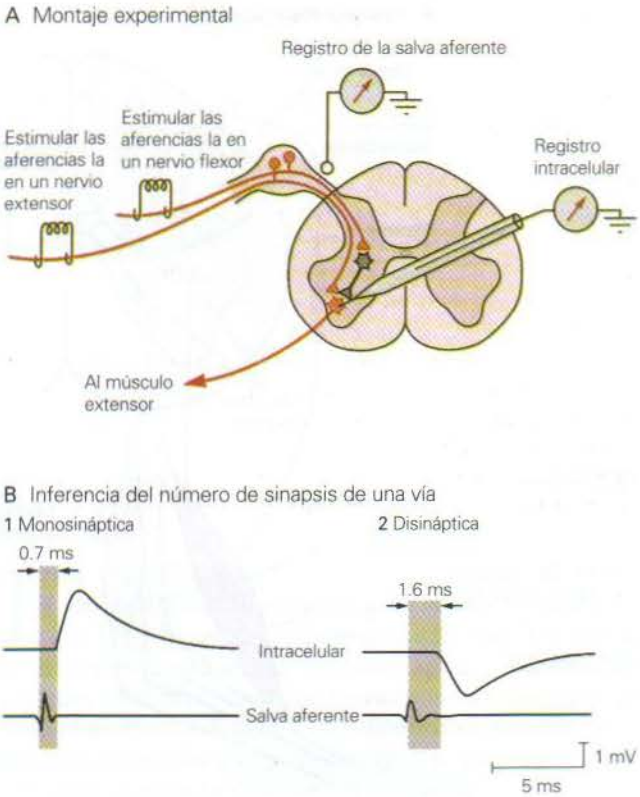


Figura 36-4. El registro intracelular se puede emplear para inferir el número de sinapsis en una vía refleja.

A. Se inserta un electrodo de registro intracelular en el cuerpo celular de una neurona motora de la médula espinal que inerva un músculo extensor. Los axones aferentes (fibras Ia) de los nervios de los músculos flexor y extensor se estimulan y la salva de potenciales de acción resultante se registra en la raíz dorsal.

B.1. Cuando son estimuladas las fibras Ia del nervio que va al músculo extensor, la latencia entre el registro de la salva aferente y el potencial postsináptico excitador de la neurona motora es de 0.7 ms. Como esto es aproximadamente igual a la duración de la transmisión de la señal a través de una única sinapsis, puede inferirse que la acción excitadora de la vía refleja de estiramiento es monosináptica. **2.** Cuando se estimulan las fibras Ia del nervio de un músculo flexor antagonista, la latencia entre el registro de la salva aferente y el potencial postsináptico inhibitorio en la neurona motora es de 1.6 ms. Como esto es aproximadamente el doble de la duración de la transmisión a través de una sola sinapsis, se puede inferir que la vía de acción inhibitoria del reflejo miotático es disináptica.

La convergencia de las aferencias sobre las interneuronas aumenta la flexibilidad de las respuestas reflejas

Hasta este momento hemos considerado las vías reflejas como si cada una de ellas estuviera especializada en la transmisión de información de un tipo de fibra sensitiva. Sin embargo, sobre las interneuronas de la médula espinal converge una enorme cantidad de información sensi-

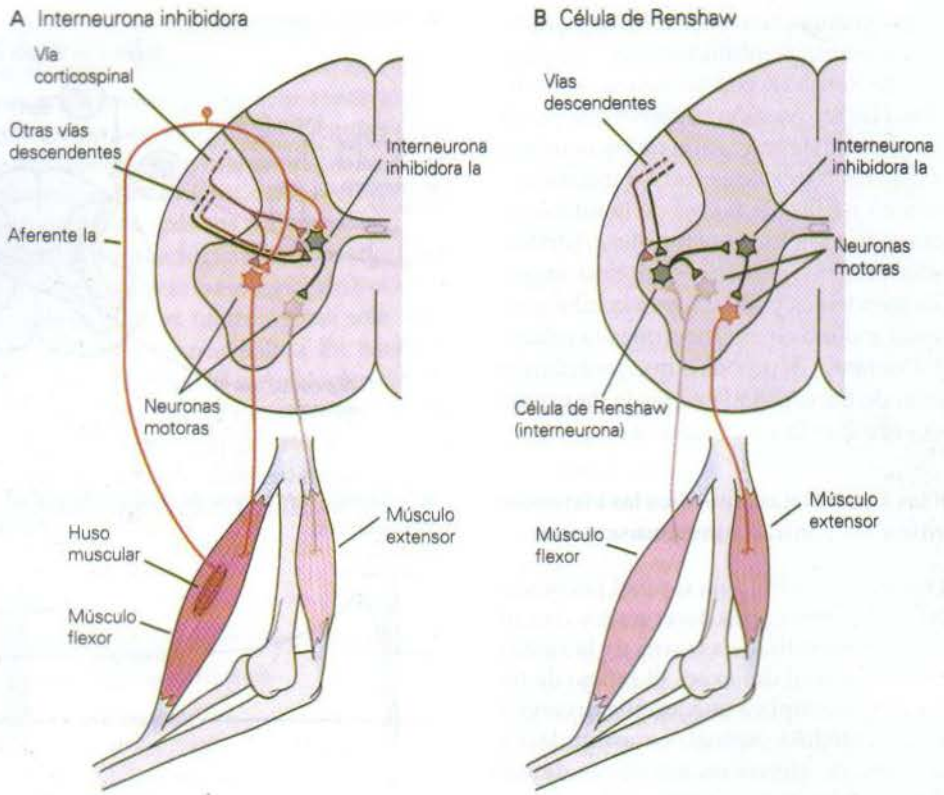


Figura 36-5. Las interneuronas inhibidoras desempeñan funciones especiales en la coordinación de las acciones reflejas.

A. La interneurona inhibidora Ia permite que los centros superiores coordinen los músculos antagonistas en una articulación con una sola orden. Esta interneurona inhibidora media la inervación recíproca en los circuitos del reflejo miotático. Además, recibe aferencias de axones corticospinales descendentes, de forma que una señal descendente que activa un conjunto de músculos produce automáticamente la relajación de los antagonistas. Otras vías descendentes establecen conexiones excitadoras e inhibitorias con esta interneurona. Cuando el equilibrio de las aferencias se desplaza a una mayor inhibición de la neurona inhibidora Ia, la inhibición recíproca disminuirá y se producirá una contracción simultánea de los músculos antagónicos.

B. Las células de Renshaw producen una inhibición recurrente de las neuronas motoras. Estas interneuronas medulares son excitadas por colaterales de las neuronas motoras y después inhiben esas mismas motoneuronas. Este sistema de retroacción negativa regula la excitabilidad de las neuronas motoras y estabiliza los ritmos de activación. Las células de Renshaw también envían colaterales a las neuronas motoras sinérgicas (no mostradas) y a las interneuronas inhibidoras Ia. Así, las *aferencias* descendentes que regulan la excitabilidad de la célula de Renshaw ajustan la excitabilidad de todas las neuronas motoras en torno a una articulación.

tiva de muchas fuentes diferentes. Las *interneuronas inhibidoras Ib* constituyen uno de los grupos de interneuronas que reciben una amplia *aferencia* convergente que se ha estudiado de forma más intensiva. Estas interneuronas reciben su principal *aferencia* de los órganos tendinosos de Golgi, receptores sensitivos que indican la tensión de un músculo (Recuadro 36-3).

La estimulación de las fibras aferentes del órgano tendinoso produce una inhibición disináptica y trisináptica de las neuronas motoras homónimas (*inhibición autógena*). La acción de las fibras Ib es compleja porque las interneuronas que median estos efectos también reciben *aferencias* de las fibras Ia de los husos musculares, de fibras aferentes de bajo umbral de receptores cutáneos, y de fibras aferentes de las articulaciones, así como *aferencias* excitadoras e inhibidoras de diversas vías descendentes (Fig. 36-7A). Además, las fibras Ib establecen conexiones amplias con las neuronas motoras que inervan los músculos que actúan en diferentes articulaciones. Por lo tanto, se piensa que las conexiones medulares de las fibras aferentes de los órganos tendinosos forman parte de las redes de los reflejos medulares que regulan los movimientos de toda la extremidad.

Inicialmente se pensaba que los órganos tendinosos de Golgi tenían una función de protección, evitar la lesión muscular, puesto que se asumía que sólo se activaban cuando se alcanzaban tensiones elevadas. Pero en la actualidad sabemos que también emiten señales ante variaciones ínfimas de la tensión muscular, proporcionando al sistema nervioso información precisa respecto al esta-

Recuadro 36-3. Órganos tendinosos de Golgi

Los órganos tendinosos de Golgi son receptores sensitivos localizados en las uniones entre las fibras musculares y los tendones; por lo tanto, están conectados en serie con un grupo de fibras musculares esqueléticas. Estos receptores son estructuras delgadas, encapsuladas, de aproximadamente 1 mm de longitud y 0.1 mm de diámetro. Cada órgano tendinoso está inervado por un único axón (del grupo Ib), que pierde su mielinización después de penetrar en la cápsula, y que se ramifica en muchas terminaciones finas, cada una de las cuales se entrelaza entre los fascículos de colágeno trenzados. El estiramiento del órgano tendinoso endereza las fibras de colágeno, comprimiendo las terminaciones nerviosas y provocando su activación (Fig. 36-6A). Como las terminaciones libres están entrelazadas entre los haces de fibras de colágeno, incluso distensiones muy ligeras de los órganos tendinosos pueden deformar las terminaciones nerviosas.

Aunque los husos musculares son más sensibles a las variaciones de la longitud de un músculo, los órganos tendinosos son más sensibles a las variaciones en la tensión muscular. Un estímulo especialmente potente para activar un órgano tendinoso es la contracción de las fibras musculares conectadas al haz de fibras de colágeno que contiene el receptor. Por tanto, los órganos tendinosos se activan con facilidad en el transcurso de los movimientos normales. Esto se ha demostrado con registros de axones únicos Ib en seres humanos que realizan movimientos voluntarios de los dedos y en gatos que caminan normalmente.

Los estudios en situaciones más restringidas han mostrado que la actividad media de la población de órganos tendinosos de un músculo es una medida bastante buena de la fuerza total del músculo que se contrae (Fig. 36-6B). Esta estrecha concordancia entre el ritmo de activación y la fuerza es congruente con el punto de vista de que los órganos tendinosos miden de forma continua la fuerza de un músculo en contracción.

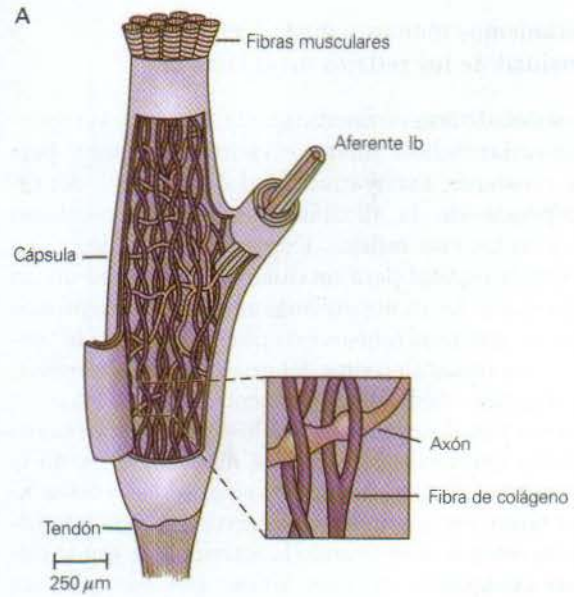


Figura 36-6A. Cuando se estira el órgano tendinoso de Golgi (habitualmente por la contracción del músculo), el axón aferente es comprimido por las fibras de colágeno (véase recuadro) y su ritmo de activación se eleva. (Adaptado de Schmidt, 1983; el recuadro está adaptado de Swett y Schoultz, 1975.)

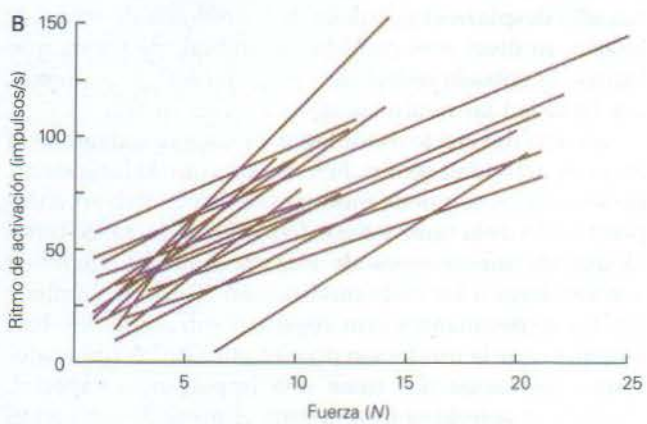


Figura 36-6B. El ritmo de activación de una población de órganos tendinosos de Golgi transmite señales de la fuerza en un músculo. Las líneas de regresión lineal muestran la relación entre el ritmo de activación y la fuerza en órganos tendinosos de Golgi del músculo sóleo de gato. (Adaptado de Crago y cols., 1982.)

do de contracción del músculo. La convergencia de la *aferencia* de los órganos tendinosos, los receptores cutáneos y los receptores articulares sobre las interneuronas que inhiben las motoneuronas puede permitir el control medular preciso de la tensión muscular en actividades tales como agarrar un objeto delicado. La *aferencia* combinada de estos receptores excita las interneuronas inhibidoras Ib cuando la extremidad entra en contacto con el objeto, y así reduce el nivel de contracción muscular para permitir una prensión suave.

Las órdenes motoras generadas centralmente pueden alterar la transmisión en las vías reflejas medulares

Durante los actos de conducta se pueden alterar tanto la potencia como el signo de la transmisión sináptica en las vías reflejas medulares. Un ejemplo interesante es la variación de signo en las respuestas provocadas por la estimulación de los axones Ib durante la marcha. Como he-

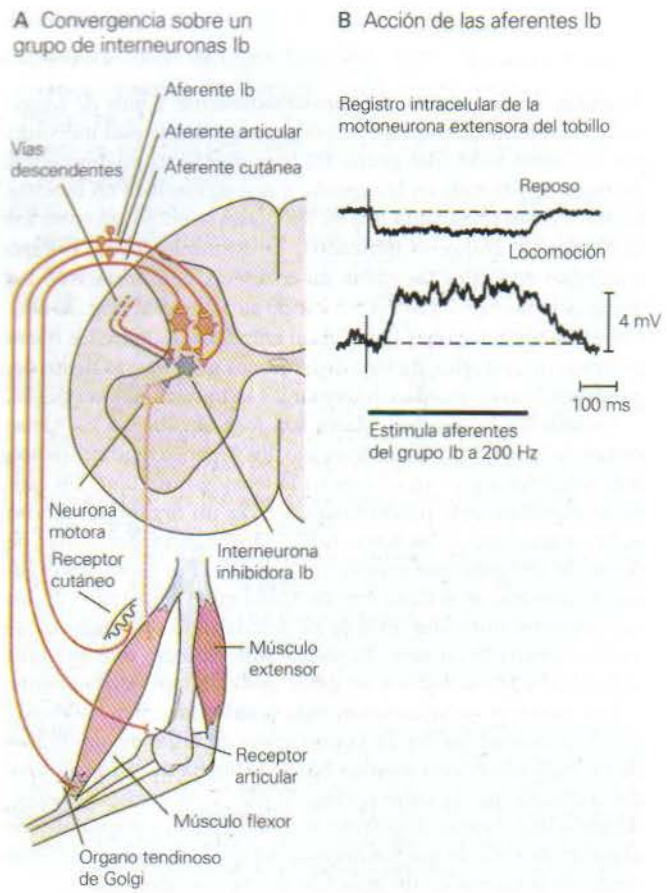


Figura 36-7. La acción refleja de las fibras aferentes Ib de los órganos tendinosos de Golgi está regulada por múltiples aferencias a las interneuronas inhibidoras Ib y depende del estado de conducta del animal.

A. Las interneuronas inhibidoras Ib reciben *aferencias* convergentes de los órganos tendinosos, de los husos musculares (no mostrados), de los receptores articulares y cutáneos, y de las vías descendentes.

B. Cuando el animal está en reposo (inactivo), la estimulación de las fibras aferentes Ib del músculo extensor del tobillo (plantar) *inhibe* las motoneuronas extensoras del tobillo a través de interneuronas inhibidoras Ib, como se muestra en el registro intracelular de una motoneurona (trazado superior). Durante la locomoción ese mismo estímulo *excita* las neuronas motoras a través de vías excitadoras polisinápticas (trazado inferior).

mos visto, las fibras aferentes Ib de los músculos extensores ejercen un efecto inhibidor sobre las neuronas motoras extensoras en ausencia de actividad locomotora. Sin embargo, durante la locomoción, las mismas fibras Ib producen un efecto excitador sobre las neuronas motoras extensoras, y se deprime la transmisión en la vía inhibidora Ib disináptica. (Fig. 36-7B). Este fenómeno recibe el nombre de *reversión refleja dependiente del estado*. Otro ejemplo es el progresivo declive de la fuerza del reflejo monosináptico en los músculos extensores de la pierna en los humanos al pasar de la bipedestación a la marcha a la carrera. En estos ejemplos las señales descendentes asociadas con la orden motora central de caminar modifican las propiedades de la transmisión en las vías reflejas medulares.

Los mecanismos tónicos y dinámicos regulan la intensidad de los reflejos medulares

Hemos señalado anteriormente que la fuerza de un reflejo puede variar incluso aunque el estímulo sensitivo permanece constante. Esta variabilidad en la fuerza del reflejo depende de la flexibilidad de la transmisión sináptica en las vías reflejas. Existen tres posibles sitios en la médula espinal para modular la intensidad de un reflejo medular: las motoneuronas alfa, las interneuronas de todos los circuitos reflejos excepto los de la vía monosináptica con fibras aferentes del grupo Ia, y las terminales presinápticas de las fibras aferentes (Fig. 36-8A).

Las neuronas descendentes de los centros superiores del sistema nervioso, así como de otras regiones de la médula espinal, hacen conexiones sinápticas en estos sitios. Por tanto, estas neuronas pueden regular la intensidad de los reflejos modificando la actividad de fondo (tónica) en cualquiera de esos sitios. Por ejemplo, un incremento del *input* tónico excitatorio de las motoneuronas alfa desplaza el potencial de membrana de estas células a un nivel más próximo al umbral, de forma que incluso la entrada refleja más pequeña activará con mayor facilidad las neuronas motoras (Fig. 36-8B).

Además del efecto modulador de las variaciones en el nivel de actividad tónica, hemos visto que la intensidad de los reflejos se puede modular de forma dinámica dependiendo de la tarea y del estado de conducta. Se piensa que los mecanismos de esta modulación dinámica son similares a los de la modulación tónica. Sin embargo, los experimentos con registros intracelulares han sugerido que la inhibición presináptica de las fibras aferentes primarias (Ia) tiene una importancia especial. Durante la actividad locomotora, el nivel de inhibición presináptica se modula rítmicamente; esta acción probablemente modula la intensidad de los reflejos durante la marcha.

Las neuronas motoras γ proporcionan un mecanismo de ajuste de la sensibilidad de los husos musculares

Los reflejos iniciados por estimulación de los husos musculares también pueden ser regulados cambiando el nivel de actividad de las neuronas motoras γ, que inervan las fibras musculares intrafusales (véase Recuadro 36-1). Durante las grandes contracciones musculares el huso se afloja y por lo tanto es incapaz de enviar señales de más cambios de longitud al músculo. Una de las funciones de

las neuronas motoras γ es mantener la tensión en el huso muscular durante la contracción activa, asegurando así la respuesta a diferentes longitudes. Cuando las neuronas motoras α son estimuladas selectivamente en condiciones experimentales, la activación de la fibra sensitiva del huso muestra una pausa característica durante la contracción, porque el músculo se está acortando y por lo tanto está descargando (aflojando) el huso. Sin embargo, si se activan al mismo tiempo las neuronas motoras γ, la pausa se rellena porque la contracción de las fibras intrafusales mantiene cargada, o en tensión, la región central (Fig. 36-9). Por lo tanto, una función esencial de la inervación de las fibras intrafusales por las neuronas motoras γ es evitar que la fibra sensitiva del huso se inactive cuando el músculo se acorta como resultado de la contracción activa, permitiéndole así transmitir señales sobre los cambios de longitud a lo largo de todo el espectro de longitudes musculares.

Este mecanismo mantiene el ritmo de activación del huso en un nivel óptimo para transmitir cambios de longitud, sea cual sea la longitud real del músculo. En muchos movimientos voluntarios las neuronas motoras α se activan normalmente más o menos en paralelo con las neuronas γ, un patrón denominado *coactivación* α-γ. Esto conlleva el mantenimiento automático de la sensibilidad.

Además de los axones de las neuronas motoras γ, las neuronas motoras α también inervan las fibras intrafusales. Éstas se denominan eferentes *esqueletofusimotoras*, o β. Se ha detectado una cantidad importante, aunque todavía no cuantificada, de la inervación esqueletofusimotora en los husos musculares de los gatos y los seres humanos. Estas eferencias proporcionan el equivalente a la coactivación α-γ; cuando se activan las neuronas esqueletofusimotoras, se compensa, por lo menos en parte, la descarga del uso por la contracción de las fibras extrafusales, al cargarse a causa de la contracción intrafusal.

Sin embargo, la existencia de un sistema esqueletofusimotor, con su vinculación forzada entre la contracción extrafusal y la intrafusal, sirve para resaltar la importancia del sistema fusimotor independiente constituido por las neuronas motoras γ. Aparentemente, en los mamíferos se ha desarrollado un mecanismo que permite desacoplar el control de los husos musculares del de los músculos en los que están situados. En principio, este desacoplamiento debería permitir una mayor flexibilidad para controlar la eferencia del huso en diferentes tipos de tareas motoras.

En apoyo de esta conclusión se encuentran los registros en aferentes fusales primarias durante diversos movimientos naturales en los gatos. La cantidad y el tipo de actividad de las neuronas motoras γ (estática o dinámica), se preprograma a un nivel bastante estable, pero varía de acuerdo con la tarea o el contexto específico. En general, tanto las neuronas γ estáticas como dinámicas

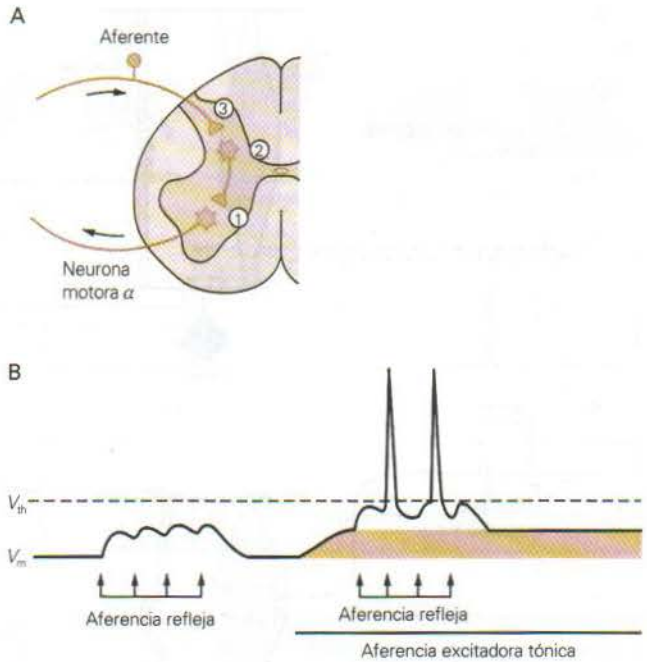


Figura 36-8. La fuerza de un reflejo medular puede ser modulada por variaciones en la transmisión en la vía refleja.

A. Una vía refleja se puede modificar en tres sitios: **1**) en las neuronas motoras α, **2**) en las interneuronas en vías polisinápticas, y **3**) en los terminales de los axones aferentes. La liberación de transmisor de las fibras aferentes primarias está regulada por la inhibición presináptica (véase Capítulo 13).

B. Un aumento de la aferencia excitadora tónica mantiene la despolarización en la neurona (**sombreado**) y permite que una *aferencia* por lo demás ineficaz inicie potenciales de acción en la neurona (V_0 = voltaje umbral; V_m = potencial de membrana).

están preprogramadas a niveles más elevados a medida que aumenta la velocidad y dificultad del movimiento. Las situaciones impredecibles, como cuando un gato es agarrado o manipulado, inducen un aumento llamativo de la actividad γ dinámica, que se refleja en un aumento de la respuesta del huso cuando los músculos se estiran. Cuando un animal está realizando una tarea difícil, como caminar sobre una barra fina, existen niveles elevados de actividad γ tanto estática como dinámica (Fig. 36-10).

Así, el sistema nervioso emplea el sistema fusimotor —ajustando el nivel de activación y el equilibrio entre la activación de las neuronas motoras γ estáticas y dinámicas— para conseguir una sintonización fina de los husos, de forma que el conjunto de la aferencia de los husos musculares proporcione la información más adaptada a la tarea. En los seres humanos todavía no se han determinado las condiciones de las tareas en las cuales tiene lugar una activación independiente de las neuronas motoras α y γ.

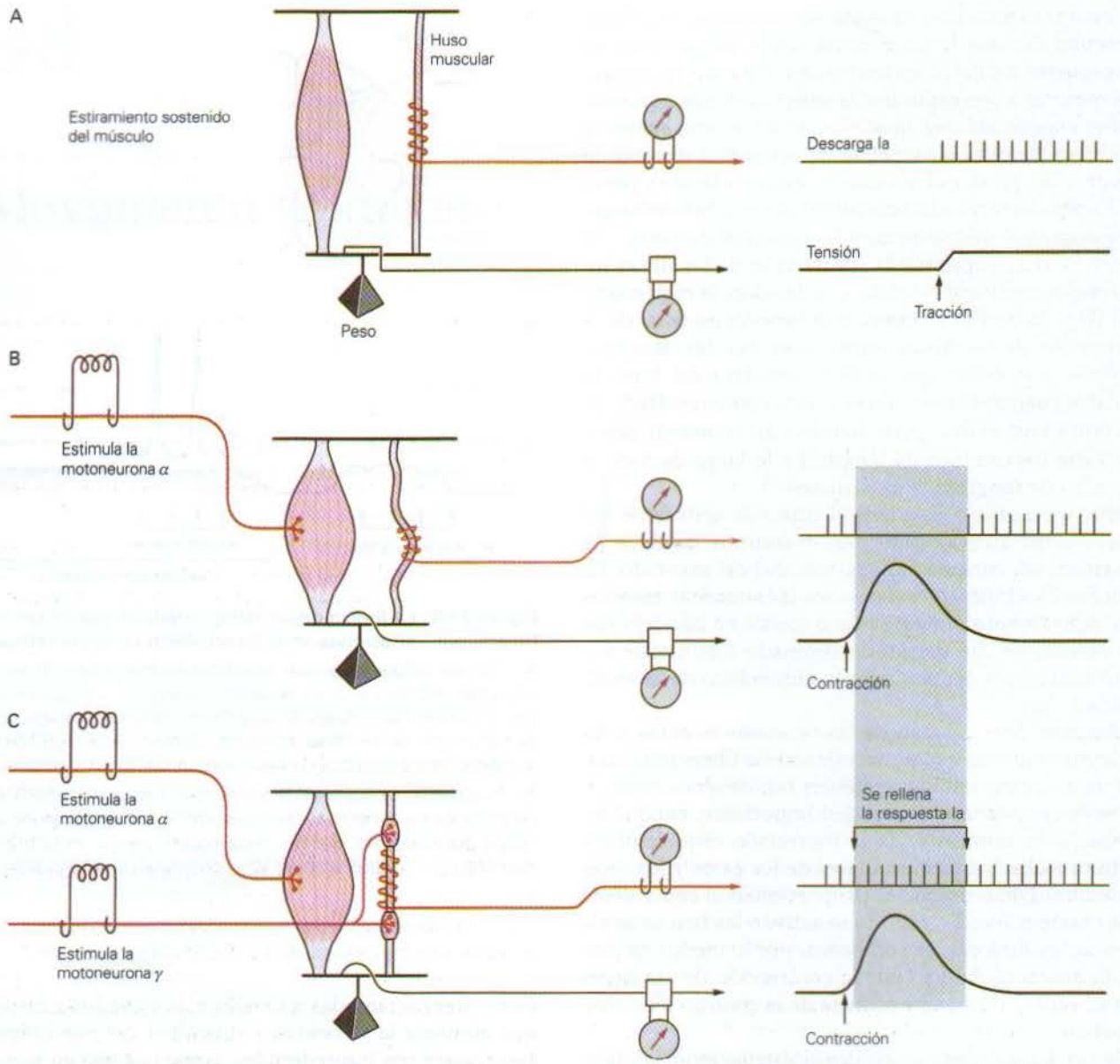


Figura 36-9. La activación de las motoneuronas γ durante la contracción muscular activa permite que los husos musculares continúen detectando las variaciones de la longitud del músculo. (Adaptado de Hunt y Kuffler, 1951.)

A. La tensión sostenida desencadena una activación mantenida de la fibra sensitiva Ia.

B. Cuando se estimula sólo la neurona motora α se produce una pausa característica de la descarga de la fibra Ia. La fibra Ia deja de activarse porque la contracción resultante descarga el huso.

C. Si también se estimula una neurona γ del huso, éste no se descarga durante la contracción y se rellena la pausa de la descarga de la fibra Ia.

Los reflejos propioceptivos desempeñan un papel importante en la regulación de los movimientos voluntarios y automáticos

Todos los movimientos activan receptores en los músculos, las articulaciones y la piel. Estas señales sensitivas generadas por los propios movimientos del cuerpo fueron denominadas *propioceptivas* por Sherrington, quien propuso que controlaban aspectos importantes del movimiento normal. Una buen ejemplo es el reflejo de Hering-Breuer, que regula la amplitud de la inspiración. Los receptores de estiramiento situados en los pulmones se activan durante la inspiración, y el reflejo de Hering-Breuer desencadena esencialmente la transición de la inspiración a la espiración cuando los pulmones están

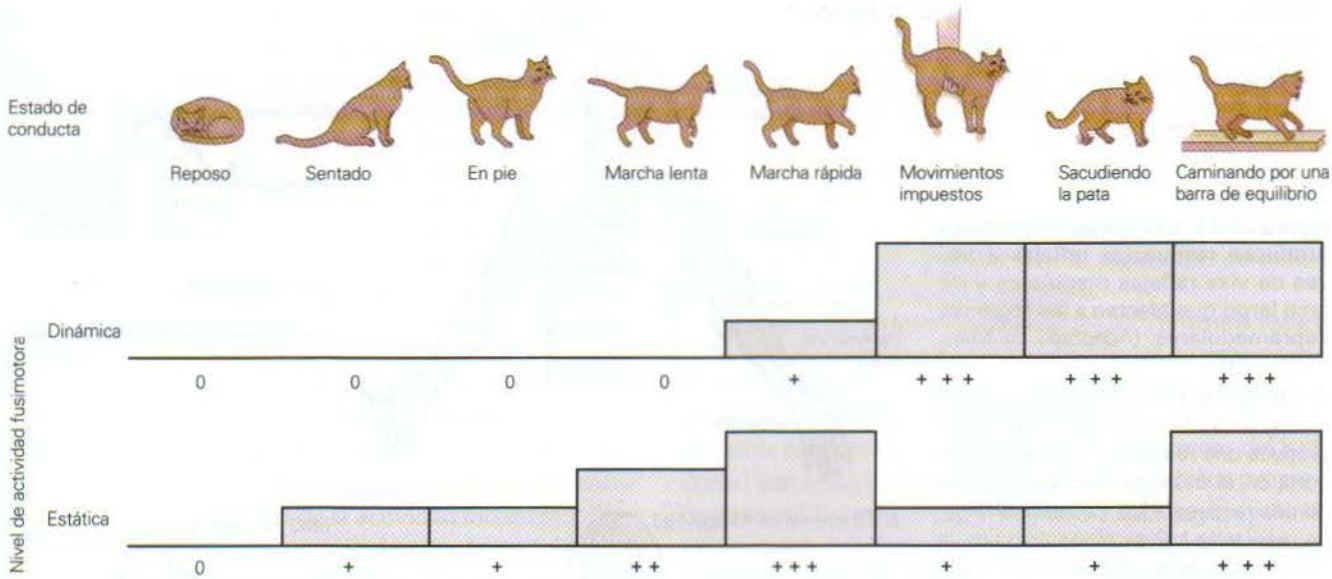


Figura 36-10. La actividad en el sistema fusiforme (motoneuronas γ dinámicas y estáticas) se fija a distintos niveles en diferentes tipos de conducta. Durante las actividades en las cuales la longitud del músculo varía de forma lenta y predecible sólo están activas las motoneuronas γ estáticas. Las motoneuronas γ dinámicas se activan durante conductas en las cuales la longitud del músculo puede variar de forma rápida e impredecible. (Adaptado de Prochazka y cols., 1988.)

expandidos. En los sistemas de locomoción de muchos animales existe una situación similar; se generan señales sensitivas cerca del final de la fase de postura para iniciar la fase de balanceo (véanse más detalles en el Capítulo 37).

Las señales propioceptivas también contribuyen a la generación de actividad motora durante los movimientos en curso. Esto se ha demostrado en estudios recientes con individuos con neuropatía sensitiva de los brazos. Estos pacientes tienen alteraciones en los movimientos de alcance y encuentran dificultades para colocar adecuadamente la extremidad (véase Capítulo 33), porque la falta de sensibilidad propioceptiva conlleva un trastorno de la compensación de las complejas propiedades de inercia del brazo humano.

La función primaria de los reflejos propioceptivos en la regulación de los movimientos voluntarios es ajustar la salida motora de acuerdo con el estado biomecánico del cuerpo y las extremidades. Esto asegura un patrón coordinado de actividad motora durante el movimiento en curso, y proporciona un mecanismo compensador de la variabilidad intrínseca de la salida motora.

Los reflejos que afectan a los músculos de las extremidades están mediados por vías medulares y supramedulares

Los reflejos que afectan a las extremidades están mediados por múltiples vías que actúan en paralelo a través de vías medulares y supramedulares (Fig. 36-11A). Consideremos la respuesta provocada por un estiramiento repentino de un músculo flexor del pulgar. La primera, la respuesta M1, se genera a través de la conexión monosináptica de las aferentes del huso muscular con las neuronas motoras medulares. La segunda respuesta, M2, es también una respuesta refleja, porque su latencia es inferior al tiempo de reacción voluntario.

La respuesta M2 se ha observado en casi todos los músculos de las extremidades. En los músculos distales las respuestas M2 se provocan a través de vías que comprenden la corteza motora, como se ha mostrado en estudios de pacientes con síndrome de Klippel-Feil (Fig. 36-11B). En este trastorno raro las neuronas que descienden de la corteza motora se bifurcan y establecen conexiones con neuronas motoras homólogas de los dos lados del cuerpo. Una consecuencia es que cuando el individuo mueve voluntariamente los dedos de una mano estos movimientos se reflejan en espejo en movimientos de los dedos de la otra. De forma similar, cuando se provoca el componente M2 estirando los músculos de una mano, se provoca una respuesta con la misma latencia en el músculo correspondiente de la otra mano, incluso si no existe respuesta M1 en la otra mano. Por tanto la vía refleja responsable de la respuesta M2 tiene que haber atravesado la corteza motora.

Las respuestas reflejas mediadas por la corteza motora y otras estructuras supramedulares se denominan *reflejos de arco largo*. Se han investigado los reflejos de arco largo en muchos músculos de seres humanos y en algunos animales. La conclusión general es que la vía cortical de los reflejos de arco largo puede ser de importancia funda-

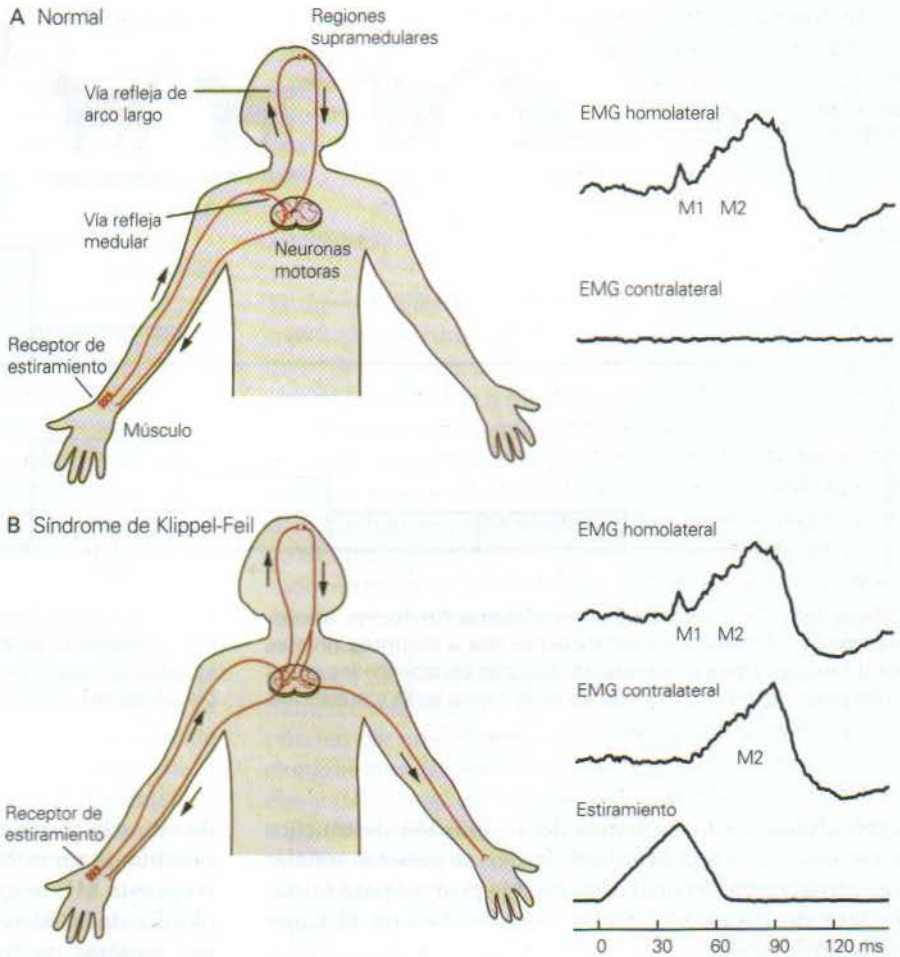


Figura 36-11. Las señales sensitivas producen respuestas reflejas a través de vías reflejas medulares y de arco largo que afectan a las regiones supramedulares. (Adaptado de Matthews 1991.)

A. En los individuos normales un breve estiramiento de un músculo del pulgar produce una respuesta M1 de latencia corta en el músculo estirado, seguida de una respuesta M2 de latencia larga. La respuesta M2 es el resultado de la transmisión de la señal sensitiva a través de la corteza motora.

B. En los individuos con síndrome de Klippel-Feil la respuesta M2 se provoca también en el pulgar correspondiente de la mano contraria, porque las neuronas de la corteza motora activan las neuronas motoras bilateralmente. **EMG** = Electromiograma.

mental en la regulación de las contracciones en los músculos distales, mientras que las vías reflejas subcorticales pueden ser en gran medida responsables de la regulación aferente de los músculos proximales. Este tipo de organización está relacionado con las demandas funcionales. Muchas tareas en las que participan músculos distales requieren una regulación precisa por órdenes voluntarias. Probablemente, la transmisión de las señales aferentes a regiones de la corteza que se ocupan más del control de los movimientos voluntarios permite que las órdenes se adapten rápidamente a las necesidades cambiantes de la tarea. Por otra parte, las funciones motoras más automáticas, como el mantenimiento del equilibrio y la producción de grandes movimientos del cuerpo, se puede realizar de forma eficiente en gran medida a través de las vías subcorticales y medulares.

Los reflejos miotáticos refuerzan las órdenes centrales de movimiento

Los reflejos propioceptivos pueden regular la producción motora durante los movimientos voluntarios porque no sólo funcionan como reflejos independientes, sino también como bucles cerrados de retroacción (Fig. 36-12A). Por ejemplo, el estiramiento de un músculo produce un aumento de la descarga del huso, que induce una contracción muscular y el consiguiente acortamiento del músculo. Pero este acortamiento muscular causa una disminución de la descarga del huso, una reducción de la contracción muscular y un alargamiento del músculo. Por tanto, el bucle reflejo de estiramiento actúa de forma constante, tendiendo a mantener la longitud del músculo próxima a un valor deseado o de referencia. Esto se conoce como retroacción, porque la salida del sistema (una variación de la longitud del músculo) es «retroalimentada» y se convierte en la entrada. El reflejo miotático es un sistema de retroacción negativa porque tiende a contrarrestar o reducir las desviaciones del valor de referencia de la variable regulada.

En 1963, Ragnar Granit propuso que, en los movimientos voluntarios, el valor de referencia lo establecen las señales descendentes que actúan tanto sobre las neuronas motoras α como γ. El ritmo de activación de las neuronas α se establece para producir el acortamiento desea-

do del músculo, mientras que el ritmo de activación de las neuronas γ se establece para producir un acortamiento equivalente de las fibras intrafusales del huso muscular. Si el acortamiento de todo el músculo es menor que el necesario para la tarea, como cuando la carga es mayor que la prevista, las fibras aferentes aumentan su ritmo de activación porque las fibras intrafusales contraídas son estiradas (cargadas) por la longitud relativamente mayor del conjunto del músculo. Si el acortamiento es mayor del necesario, las fibras del huso disminuyen su ritmo de activación porque las fibras intrafusales están relativamente flojas (descargadas).

Así, una función de la vía excitadora monosináptica puede ser la de proporcionar un mecanismo de compensación de las alteraciones inesperadas de la carga que afrontan los músculos. Aunque no se dispone de pruebas directas de esta función de los reflejos propioceptivos, existen datos convincentes de que las neuronas α y γ son coactivadas en los movimientos voluntarios de los seres humanos. A finales de la década de los años 60, Åke Vallbo y Karl-Erik Hagbarth desarrollaron una técnica conocida como microneurografía para obtener registros de las fibras aferentes más grandes de los nervios periféricos. Vallbo demostró posteriormente que durante los movimientos lentos de los dedos las aferentes primarias del huso (fibras del grupo Ia) de los músculos que se contraen aumentan su ritmo de activación incluso cuando el músculo se acorta a medida que se contrae (Fig. 36-12B). La única explicación de este hallazgo es que las neuronas motoras γ actúan en sincronía activa con las motoneuronas α.

Además, cuando los sujetos trataban de hacer movimientos lentos a una velocidad constante, la trayectoria de los movimientos mostraba pequeñas desviaciones de una velocidad constante, en algunos momentos el músculo se acortaba rápidamente y en otros de forma más lenta. La activación de la fibra sensitiva Ia reflejaba las irregularidades de la trayectoria. Cuando la velocidad de flexión se incrementaba transitoriamente, el ritmo de activación de las fibras Ia disminuía, porque el músculo se estaba acortando más rápidamente y por tanto ejercía menos tensión sobre las fibras intrafusales. Cuando la velocidad decrecía, la activación de la fibra Ia aumentaba porque el músculo se estaba acortando más lentamente y, por lo tanto, se elevaba la tensión relativa de las fibras intrafusales. Esta información la puede emplear el sistema nervioso para compensar las irregularidades en la trayectoria del movimiento excitando las motoneuronas α.

Por ello, el reflejo miotático puede funcionar como un *servomecanismo*, es decir, un bucle de retroacción en el que la variable de salida (longitud real del músculo) sigue automáticamente a una variación del valor de referencia (longitud deseada del músculo). En teoría este mecanismo podría permitir al sistema nervioso producir un movimiento de una distancia determinada sin tener que conocer a priori la carga o el peso reales que hay que mover. Sin embargo en la práctica las vías del reflejo de

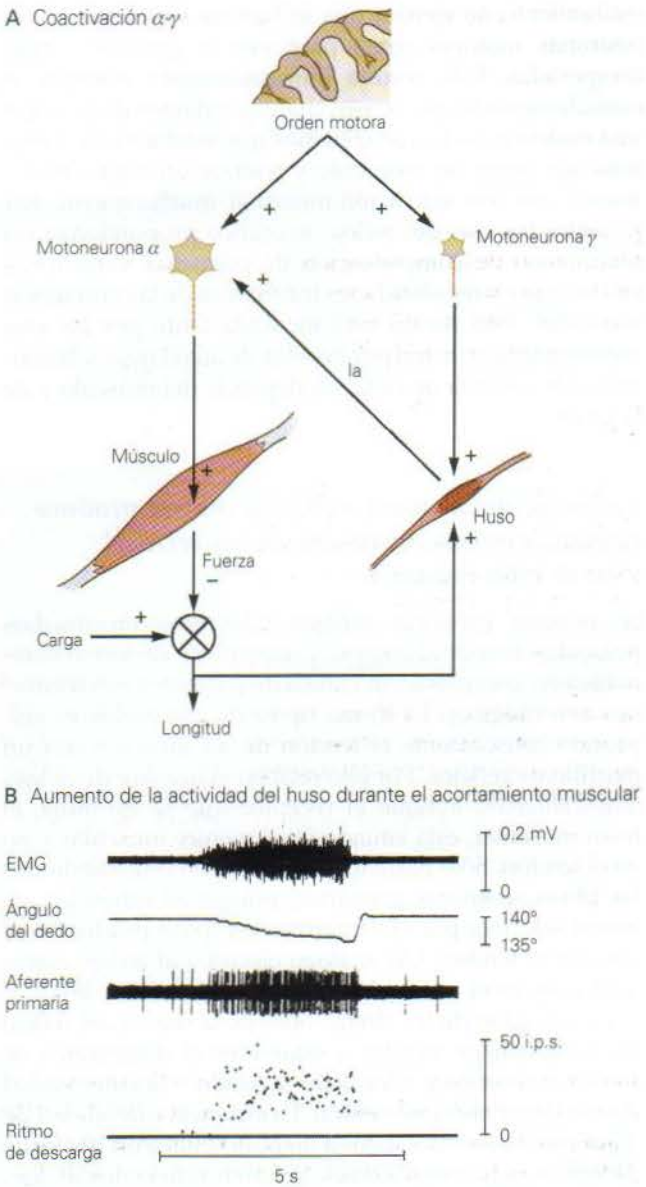


Figura 36-12. Las motoneuronas α y γ se activan simultáneamente durante los movimientos voluntarios.

A. La coactivación de las motoneuronas α y γ por una orden motora permite que la retroacción procedente de los husos musculares refuerce la activación de las motoneuronas α. Como cualquier trastorno en el transcurso del movimiento altera la longitud del músculo y varía la actividad en los husos musculares, la modificación de la aferencia a la motoneurona α procedente del huso compensa la alteración.

B. Registros de la fibra sensitiva del huso durante la flexión lenta de un dedo que muestran el incremento de la descarga del huso. Este incremento del ritmo de descarga depende de la coactivación α-γ. Si las motoneuronas γ no estuvieran activas, el huso se aflojaría y el ritmo de descarga disminuiría a medida que se produjera el acortamiento. (Adaptado de Vallbo, 1981.)

estiramiento no ejercen una influencia suficiente en las neuronas motoras como para vencer grandes cargas inesperadas. Esto resulta inmediatamente evidente si consideramos lo que ocurre cuando tratamos de levantar una maleta pesada que creíamos que estaba vacía. Tenemos que parar un momento y realizar un nuevo movimiento con una activación muscular mucho mayor. Por lo tanto, las vías del reflejo miotático proporcionan un mecanismo de compensación de pequeñas variaciones en la carga e irregularidades intrínsecas de la contracción muscular. Esta acción está mediada tanto por las vías monosinápticas como por las vías de arco largo, y la contribución relativa de cada vía depende del músculo y de la tarea.

La lesión del sistema nervioso central produce alteraciones características en los reflejos y en el tono muscular

Se pueden provocar reflejos miotáticos en muchos músculos de todo el cuerpo, y se emplean de forma sistemática en la exploración clínica de pacientes con trastornos neurológicos. La forma típica de obtenerlos es golpeando bruscamente el tendón de un músculo con un martillo de reflejos. Por ello reciben el nombre de *reflejos osteotendinosos*, aunque el receptor que se estimula, el huso muscular, está situado en el vientre muscular y no en el tendón. Sólo participan en el reflejo osteotendinoso las fibras sensitivas primarias, porque se estimulan de forma selectiva por el estiramiento rápido producido al golpear el tendón. Un análogo eléctrico al reflejo osteotendinoso es el reflejo de Hoffmann (Recuadro 36-4).

La medición de las alteraciones de la fuerza del reflejo miotático puede ayudar a establecer el diagnóstico de ciertos trastornos y a localizar la lesión o la enfermedad en el sistema nervioso central. La ausencia o debilidad de algunos reflejos miotáticos a menudo indica un trastorno de uno o más componentes del arco reflejo: los axones sensitivos o motores, los cuerpos celulares de las neuronas, o el propio músculo. Sin embargo, como la excitabilidad de las neuronas motoras depende de las influencias descendentes excitadoras e inhibidoras, las lesiones del sistema nervioso central pueden tener como consecuencia reflejos hiperactivos o hipoactivos.

La interrupción de las vías descendentes a la médula espinal a menudo produce espasticidad

El tono muscular, la fuerza con la que un músculo se resiste a ser alargado, depende de la elasticidad intrínseca, o rigidez, de los músculos. Como el músculo posee elementos elásticos en serie y en paralelo que se oponen al alargamiento, se comporta como un resorte. Sin embargo, además de la rigidez intrínseca, existe una contribución nerviosa al tono muscular; el bucle de retroacción del reflejo miotático también se opone al alargamiento del músculo. Los circuitos nerviosos responsables de los reflejos miotáticos proporcionan a los centros superiores del sistema nervioso un mecanismo para ajustar el tono muscular en diferentes circunstancias.

Los trastornos del tono muscular a menudo se asocian a lesiones del sistema motor, especialmente las que interfieren en las vías descendentes, porque la fuerza de los reflejos miotáticos está controlada por los centros cerebrales superiores. Pueden implicar tanto aumentos anormales del tono (*hipertonía*) como disminuciones (*hipotonía*). La forma más frecuente de hipertonía es la espasticidad, que se caracteriza por reflejos osteotendinosos hiperactivos y un aumento de la resistencia al estiramiento muscular rápido. El estiramiento lento de un músculo puede encontrar poca resistencia en un paciente con espasticidad. A medida que se incrementa la velocidad de estiramiento, la resistencia aumenta progresivamente. La espasticidad es, por tanto, un fenómeno fásico. Sólo se produce una contracción refleja activa durante un estiramiento rápido; cuando el músculo se mantiene en una posición alargada, la contracción refleja cede. Sin embargo, en algunos pacientes la hipertonía tiene también un componente tónico, es decir, la contracción refleja continúa incluso después de que haya cesado el estiramiento del músculo.

Todavía no está clara la fisiopatología de la espasticidad. Se creía desde hace mucho tiempo que el aumento de la ganancia de los reflejos miotáticos en la espasticidad obedecía a una hiperactividad de las neuronas motoras γ. Sin embargo, experimentos recientes han puesto en duda esta explicación. Aunque puede haber hiperactividad γ en algunos casos, probablemente un factor más importante son las alteraciones en la actividad de fondo de las neuronas motoras α y las interneuronas.

Sea cual sea el mecanismo preciso que produce la espasticidad, el efecto es una potente facilitación de la transmisión de la vía refleja monosináptica desde las fibras sensitivas Ia a las neuronas motoras α. De hecho, ésta es la base del tratamiento. Un procedimiento frecuente hoy día es imitar la inhibición presináptica en las terminales de las fibras Ia. Esto se realiza mediante la administración intratecal del fármaco baclofeno a la médula espinal. Este fármaco es un agonista de los receptores del ácido γ-aminobutírico $(GABA)_B$; la unión del GABA a estos receptores disminuye la entrada de calcio en las terminales presinápticas y por tanto reduce la cantidad de transmisor liberado.

La sección completa de la médula espinal en los seres humanos provoca un período de shock medular seguido de hiperreflexia

La lesión de la médula espinal puede provocar grandes variaciones en la intensidad de los reflejos medulares. Cada año, unas 10 000 personas sufren lesiones medulares en las que se produce una sección medular completa. Más de la mitad de estas lesiones producen incapacidad permanente, que incluye trastornos de las funciones mo-

Recuadro 36-4. El reflejo de Hoffmann

En la década de los años 50 se introdujo una técnica importante, basada en los trabajos anteriores de P. Hoffmann, para examinar en los seres humanos las características de las conexiones monosinápticas de las fibras sensitivas Ia con las motoneuronas medulares. Esta técnica consiste en estimular eléctricamente las fibras Ia en un nervio periférico y registrar la respuesta refleja en el músculo homónimo. Esto se conoce como *reflejo de Hoffmann* o *reflejo H* (Fig. 36-13A).

El reflejo H se mide fácilmente en el músculo sóleo (un extensor del tobillo). Las fibras Ia del sóleo y sus sinergistas son excitadas por un electrodo situado sobre el nervio tibial detrás de la rodilla. La respuesta registrada del músculo sóleo depende de la intensidad del estímulo. Con un estímulo débil se provoca un reflejo H puro, porque el umbral de activación de las fibras Ia es menor que el de los axones motores. A medida que aumenta la intensidad del estímulo, se excitan los axones motores que inervan el sóleo y se registran dos respuestas diferenciadas. La primera es el resultado de la activación directa de los axones motores y la segunda es el reflejo H provocado por la estimulación de las fibras Ia (Fig. 36-13B). Estos dos componentes del electromiograma provocado se denominan *onda M* y *onda H*, respectivamente. La onda H es más tardía porque es el resultado de señales que viajan a la médula espinal, a través de una sinapsis, y de vuelta al músculo. Por el contrario, la onda M es el resultado de la estimulación directa del músculo.

Cuando la intensidad del estímulo se incrementa todavía más, la onda M sigue agrandándose y la onda H declina progresivamente (Fig. 36-13C). El declive de la amplitud de la onda H se debe a que se propagan potenciales de acción en el axón motor hacia el cuerpo celular (conducción antidrómica) y se cancelan los potenciales de acción provocados por un mecanismo reflejo en los mismos axones motores. Con intensidades de estímulo muy altas sólo se provoca la onda M.

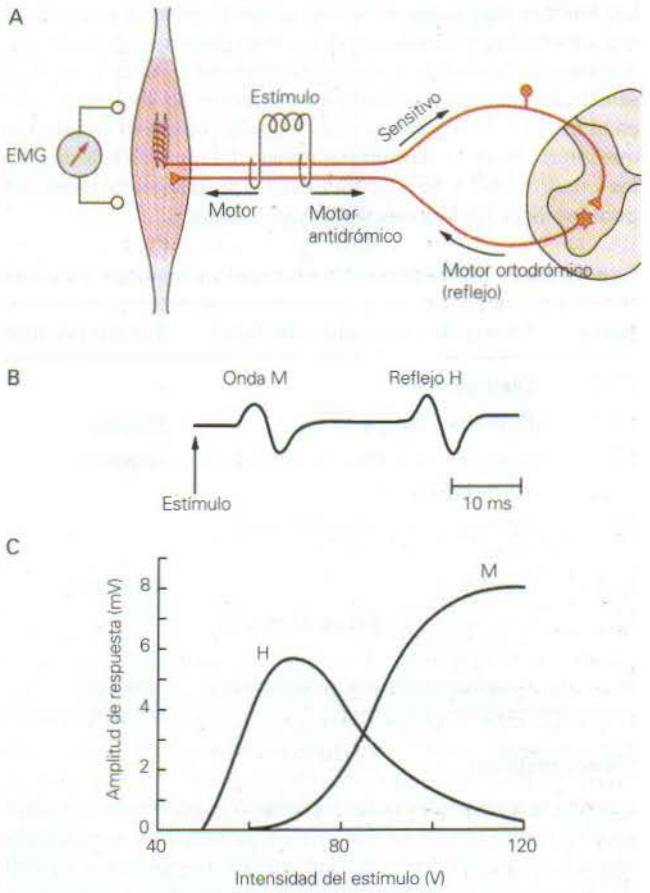


Figura 36-13

A. El reflejo H se provoca por estimulación eléctrica directa de las fibras sensitivas aferentes de las terminaciones fusales primarias en nervios mixtos. La salva provocada en las fibras sensitivas excita de forma monosináptica las neuronas motoras α, que a su vez activan el músculo. La activación muscular se detecta registrando el electromiograma (**EMG**) de los músculos. Con intensidades de estimulación muy bajas se puede provocar un reflejo H puro porque los axones de las terminaciones primarias del huso tienen un umbral menor de activación que todos los demás axones.

B. A medida que se aumenta la intensidad del estímulo, los axones motores se excitan y se activan los aferentes del huso. Los primeros producen la onda M que precede al reflejo H en el EMG.

C. La magnitud del reflejo H declina con intensidades elevadas de estimulación, porque las señales generadas por vía refleja en el axón son canceladas por potenciales de acción iniciados por el estímulo eléctrico de los mismos axones motores. Con intensidades de estimulación muy altas sólo se provoca una onda M. (Adaptado de Schieppati, 1987.)

toras y sensitivas (Recuadro 36-5) y del control voluntario de la función de los esfínteres rectal y vesical.

Cuando la sección es completa, suele haber un período inmediatamente posterior al accidente en el que todos los reflejos medulares por debajo del nivel de la sección están disminuidos o totalmente abolidos. Este trastorno se conoce como *shock medular*. En el transcurso de unas semanas o meses los reflejos medulares retornan gradualmente, a menudo muy exagerados respecto a la normalidad. Por ejemplo, el contacto suave con la piel puede desencadenar un potente reflejo de flexión y retirada de la pierna.

No se conocen bien los mecanismos que subyacen al shock medular y la recuperación. El shock inicial se considera debido a la pérdida repentina de la influencia facilitadora tónica del cerebro. Varios mecanismos diferentes

Recuadro 36-5. Signos sensitivos y motores en las lesiones medulares

Las lesiones medulares ocasionan síntomas motores o sensitivos que a menudo están relacionados con un determinado nivel segmentario de la médula. La identificación del nivel de la pérdida sensitiva o motora es crucial para reconocer las lesiones focales en el interior de la médula o las lesiones compresivas externas que interrumpen la función por debajo del nivel de la lesión. En los Cuadros 36-2 y 36-3 figuran puntos de referencia esenciales para localizar las lesiones sensitivas y motoras.

Cuadro 36-2. Indicadores del nivel de las lesiones motoras

Raíz	Principales músculos afectados	Reflejo perdido
C3-5	Diafragma	—
C5	Deltoides, bíceps	Bicipital
C7	Tríceps, extensores de la muñeca y los dedos	Tricipital
C8	Interóseos, abductor del quinto dedo	—
L2-L4	Cuadríceps	Rotuliano
L5	Extensor largo del dedo gordo, tibial anterior	—
S1	Flexores plantares, gastrocnemio	Aquíleo

Signos motores

Cuando se lesionan las raíces motoras, o cuando están afectadas focalmente las neuronas motoras, los síntomas en los músculos afectados comprenden debilidad, atrofia, fasciculación y pérdida de los reflejos osteotendinosos. Cuando están lesionadas las vías descendentes, los síntomas de los músculos situados por debajo del nivel de la lesión consisten en debilidad, hiperreflexia y espasticidad. En las lesiones unilaterales de la médula los signos motores casi siempre son homolaterales, porque las vías motoras principales, y especialmente el haz corticospinal, se cruzan en el tronco encefálico y descienden por el mismo lado de la médula espinal que las neuronas motoras que inervan.

Signos sensitivos

El patrón característico de la pérdida sensitiva es la pérdida de sensibilidad cutánea por debajo de la lesión. Sin embargo, en las lesiones unilaterales el patrón puede ser complejo. La vía que lleva la información del dolor y la temperatura (*el sistema anterolateral*) asciende por el lado opuesto de la médula, mientras que la que transporta la sensibilidad táctil discriminatoria, vibratoria y postural, asciende por el mismo lado de la médula. Además, es necesario diferenciar entre la pérdida sensitiva que resulta de lesiones medulares y la que causan las lesiones de los nervios periféricos o las raíces nerviosas aisladas.

Cuando están afectados múltiples nervios periféricos por la enfermedad (*polineuropatía*), se produce una pérdida de sensibilidad cutánea en las manos y en los pies (Fig. 36-14A). Este patrón de predominio distal se atribuye a un deterioro del transporte axónico, o *muerte retrógrada*. Las partes más afectadas son las más distantes de los cuerpos celulares neuronales situados en los ganglios de las raíces dorsales. Cuando están lesionados los nervios periféricos o las raíces sensitivas aisladas, la distribución de la anestesia es más restringida y puede reconocerse en mapas sensitivos de referencia (Fig. 36-15).

La sección completa de la médula

Las sección medular completa provoca la pérdida de toda la sensibilidad y de todo el movimiento voluntario por debajo de la lesión. (Fig. 36-14B). También se pierde el control de la vejiga y del esfínter rectal. Si la lesión está situada por encima de C3, puede estar afectada la respiración. Es importante recordar que la médula espinal termina a nivel de la base de la segunda vértebra lumbar. Por debajo de este nivel el conducto medular está

Cuadro 36-3. Indicadores del nivel sensitivo de las lesiones

Raíz	Principales áreas sensitivas afectadas
C4	Clavícula
C8	Quinto dedo
D4	Pezones
D10	Ombligo
L1	Ligamento inguinal
L3	Superficie anterior del muslo
L5	Dedo gordo
S1	Cara lateral del pie
S3-5	Periné

ocupado por las raíces nerviosas bajas. Por ello, las lesiones del conducto medular por debajo del nivel vertebral L2 causan pérdida sensitiva de las regiones del cuerpo inervadas por las raíces lumbares bajas y las raíces sacras, así como debilidad e hiporreflexia en ciertos músculos de las piernas (Fig. 36-14C).

Sección parcial

En la sección medular parcial pueden estar indemnes algunas vías ascendentes o descendentes. Se conserva la función parcial pero son evidentes algunos signos motores y sensitivos específicos. La hemisección medular, llamada también síndrome de Brown-Séquard, causa un patrón característico y fácil de reconocer (Fig. 36-14D). Si está seccionado un lado de la médula, hay debilidad homolateral y espasticidad en ciertos grupos musculares (haz corticospinal), pérdida homolateral de la sensibilidad táctil discriminatoria, vibratoria y postural (cordón posterior), y pérdida contralateral de la sensibilidad dolorosa y térmica (sistema anterolateral). Aunque es rara una hemisección exacta, este síndrome es bastante frecuente porque muchas lesiones traumáticas afectan más a un lado de la médula que al otro.

Otro ejemplo de lesión que causa una sección incompleta es la *siringomielia*, un trastorno en el que se forman quistes en la parte central de la médula, que empeora progresivamente. Como las lesiones se inician en el centro, las primeras fibras que se afectan son las que transportan la sensibilidad al dolor y la temperatura, porque se decusan en la comisura anterior. Esto habitualmente causa insensibilidad bilateral al dolor y la temperatura, que se limita a los segmentos afectados (Fig. 36-14E). A menos que el quiste crezca de forma importante, y hasta el momento en que esto ocurre, suelen estar preservadas la sensibilidad táctil y postural.

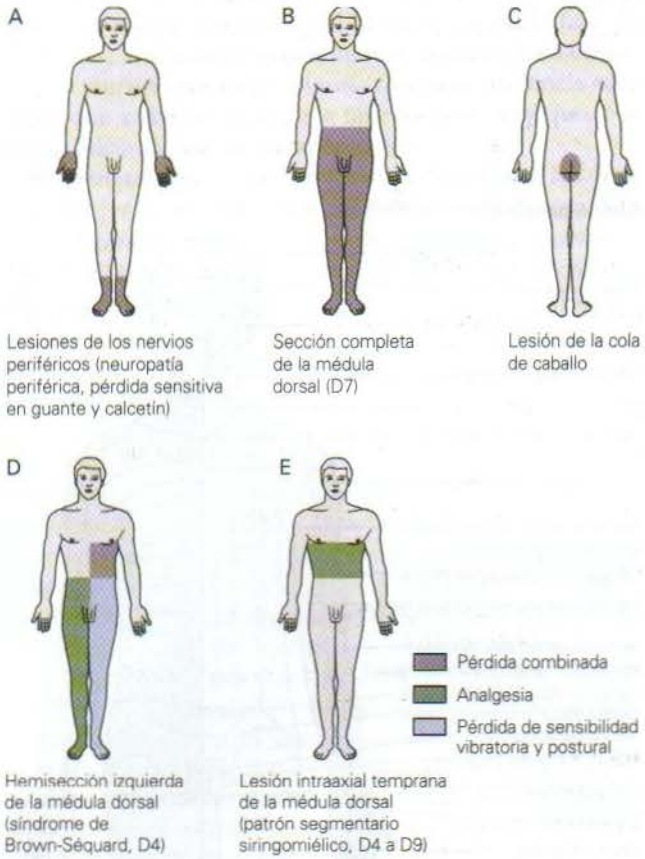


Figura 36-14. Déficit sensitivos como consecuencia de lesiones de la médula espinal o de las raíces nerviosas (segmentarias) y como consecuencia de la lesión de los nervios periféricos.

Recuadro 36-5. Signos sensitivos y motores en las lesiones medulares (continuación)

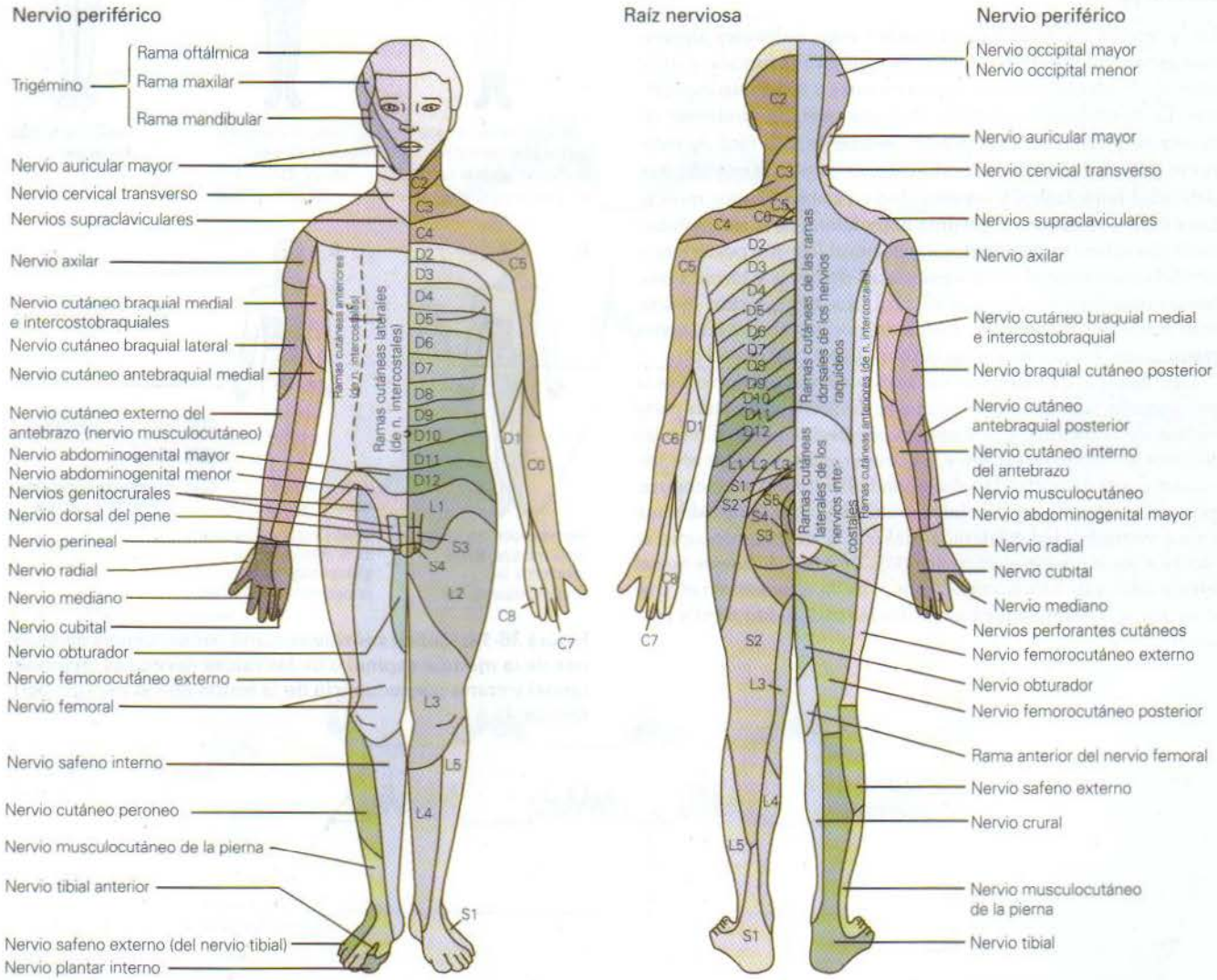


Figura 36-15. Los mapas de la inervación cutánea difieren según se esté mirando áreas de piel inervadas por raíces (centro) o nervios periféricos (derecha e izquierda). Localizando cuidadosamente el área de pérdida sensitiva se puede determinar el lugar de la lesión (raíz nerviosa o nervio periférico) y los nervios o raíces concretos afectados. Obsérvese que el área de piel inervada por una única raíz con frecuencia recibe el nombre de dermatoma.

pueden contribuir a la recuperación: hipersensibilidad por desnervación, aumento del número de receptores postsinápticos y formación de brotes de las terminales aferentes. Es interesante que el período de recuperación del shock medular es mucho más breve en los animales que en el ser humano. En los primates no humanos el período de recuperación rara vez supera una semana; en los gatos y los perros sólo tarda pocas horas. El período de recuperación más prolongado en los humanos probablemente es un reflejo de la mayor influencia de la *aferencia* descendente sobre los circuitos reflejos medulares. Esto a su vez puede ser la expresión del aumento de la complejidad de la locomoción bípeda erguida. De hecho, tal y como veremos en el capítulo siguiente, en los seres humanos con lesiones medulares la recuperación de los patrones locomotores automáticos es escasa, en comparación con la de los mamíferos cuadrúpedos.

Resumen

Los reflejos son respuestas motoras coordinadas, involuntarias, iniciadas por un estímulo aplicado a los receptores periféricos. Algunos reflejos inician ciertos movimientos para evitar situaciones potencialmente peligrosas, mientras que otros adaptan de forma automática patrones motores para mantener o lograr un objetivo de conducta. Las respuestas dotadas de propósito provocadas por los reflejos dependen de mecanismos que establecen la fuerza y el patrón de las respuestas de acuerdo con la tarea y el estado conductual (lo que se conoce como conjunto funcional). En la actualidad es poco lo que sabemos sobre los detalles de estos mecanismos, excepto el hecho de que se considera importante la modificación de la transmisión en las vías de los reflejos medulares por señales descendentes procedentes del encéfalo.

Muchos grupos de interneuronas en las vías reflejas de la médula participan también en la producción de movimientos complejos como caminar y transmitir órdenes voluntarias procedentes del encéfalo. Además, algunos componentes de las respuestas reflejas, en particular componentes de los reflejos en los que participan las extremidades, están mediados por centros supramedulares (núcleos del tronco encefálico, cerebelo y corteza motora). La convergencia de las señales aferentes sobre los sistemas de las interneuronas medulares y supramedulares que participan en la iniciación de los movimientos proporciona el fundamento de la integración sin problemas de los reflejos en las órdenes motoras de génesis central. Uno de los mayores retos de la investigación actual sobre la regulación refleja del movimiento es determinar los detalles de estos sucesos de integración.

Como las vías descendentes procedentes del encéfalo regulan de forma continua la transmisión en las vías de los reflejos medulares, la lesión o el trastorno del sistema nervioso central a menudo provoca importantes alteraciones de la intensidad de los reflejos medulares. El patrón de las alteraciones es importante para el diagnóstico de los enfermos neurológicos.

Keir Pearson
James Gordon

Lecturas seleccionadas

Baldissera F, Hultborn H, Illert M. 1981. Integration in spinal neuronal systems. In: JM Brookhart, VB Mountcastle, VB Brooks, SR Geiger (eds). *Handbook of Physiology: The Nervous System*, pp. 509-595. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Boyd IA. 1980. The isolated mammalian muscle spindle. Trends Neurosci 3:258-265.

Dietz V. 1992. Human neuronal control of automatic functional movements: interaction between central programs and afferent input. Physiol Rev 72:33-61.

Jankowska E. 1992. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Prog Neurobiol 38:335-378.

Matthews PBC. 1991. The human stretch reflex and the motor cortex. Trends Neurosci 14:87-90.

Prochazka A. 1996. Proprioceptive feedback and movement regulation. In: L Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology: Regulation and Integration of Multiple Systems*, pp. 89-127. New York: American Physiological Society.

Referencias

Appenteng K, Prochazka A. 1984. Tendon organ firing during active muscle lengthening in normal cats. J Physiol (Lond) 353:81-92.

Brown MC, Matthews PBC. 1966. On the sub-division of the efferent fibres to muscle spindles into static and dynamic fusimotor fibres. In: BL Andrew (ed). *Control and Innervation of Skeletal Muscle*, pp. 18-31. Dundee, Scotland: University of St. Andrews.

Cole KJ, Gracco VL, Abbs JH. 1984. Autogenetic and nonautogenetic sensorimotor actions in the control of multiarticulate hand movements. Exp Brain Res 56:582-585.

Crago A, Houk JC, Rymer WZ. 1982. Sampling of total muscle force by tendon organs. J Neurophysiol 47:1069-1083.

Gossard JP, Brownstone RM, Barajon I, Hultborn H. 1994. Transmission in a locomotor-related group Ib pathway from hindlimb extensor muscles in the cat. Exp Brain Res 98:213-228.

Granit R. 1970. *Basis of Motor Control*. London: Academic.

Hagbarth KE, Kunesch EJ, Nordin M, Schmidt R, Wallin EU. 1986. Gamma loop contributing to maximal voluntary contractions in man. J Physiol (Lond) 380:575-591.

Hoffman P. 1922. *Unteusuchungen über die Eigenveflexe (Sehuenreflexe) menschlicher Muskeln*. Berlin: Springer.

Hulliger M. 1984. The mammalian muscle spindle and its central control. Rev Physiol Biochem Pharmacol 101:1-110.

Hunt CC, Kuffler SW. 1951. Stretch receptor discharges during muscle contraction. J Physiol (Lond) 113:298-315.

Liddell EGT, Sherrington C. 1924. Reflexes in response to stretch (myotatic reflexes). Proc R Soc Lond B Biol Sci 96:212-242.

Marsden CD, Merton PA, Morton HB. 1981. Human postural responses. Brain 104:513-534.

Matthews PBC. 1972. *Muscle Receptors*. London: Edward Arnold.

Mendell LM, Henneman E. 1971. Terminals of single Ia fibers: location, density, and distribution within a pool of 300 homonymous motoneurons. J Neurophysiol 34:171-187.

Pearson KG, Collins DE 1993. Reversal of the influence of group Ib afferents from plantaris on activity in model gastrocnemius activity during locomotor activity. J Neurophysiol 70:1009-1017.

Prochazka A, Hulliger M, Trend P, Dürmüller N. 1988. Dynamic and static fusimotor set in various behavioural contexts. In: P Hnik, T Soukup, R Vejsada, J Zelena (eds). *Mechanoreceptovs: Development, Structure and Function*, pp. 417-430. New York: Plenum.

Schieppati M. 1987. The Hoffman reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. Prog Neurobiol 28:345-376.

Schmidt RF. 1983. Motor systems. In: RF Schmidt and G Thews (eds), MA Biederman-Thorson (transl). *Human Physiology*, pp. 81-110. Berlin: Springer.

Sherrington CS. 1906. *Integrative Actions of the Nervous System*. New Haven, CT: Yale Univ. Press.

Swett JE, Schoultz TW. 1975. Mechanical transduction in the Golgi tendon organ: a hypothesis. Arch Italian Biol 113:374-382.

Vallbo ÅB. 1981. Basic patterns of muscle spindle discharge in man. In: A Taylor and A Prochazka (eds). *Muscle Receptors and Movement*, pp. 263-275. London: Macmillan.

Vallbo ÅB, Hagbarth KE, Torebjörk HE, Wallin BG. 1979. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. Physiol Rev 59:919-957.

37

Locomoción

Para la marcha refleja es necesaria una secuencia compleja de contracciones musculares

El patrón motor de la marcha refleja en los mamíferos se produce a nivel medular

Las redes neuronales de la médula espinal generan una actividad rítmica alternativa en los músculos flexores y extensores

El sistema de generación del ritmo en la médula espinal puede producir patrones motores complejos

Las aferencias sensitivas procedentes de los miembros en movimiento regulan los patrones de marcha refleja

La propiocepción regula el desarrollo temporal y la amplitud de los patrones de marcha refleja

Las aferencias sensitivas procedentes de la piel permiten que la marcha refleja se adapte a obstáculos inesperados

Las vías descendentes son necesarias para el inicio y el control adaptativo de la ambulación

Las vías descendentes procedentes del tronco encefálico inician la ambulación y controlan su velocidad

Las señales descendentes que inician la locomoción se transmiten a través de la vía reticuloespinal

La corteza motora está implicada en el control de los movimientos precisos de la marcha refleja en la ambulación guiada visualmente

El cerebelo ajusta de manera fina el patrón locomotor mediante la regulación de la evolución temporal y la intensidad de las señales descendentes

La ambulación del ser humano puede implicar la existencia de generadores medulares de patrón

Resumen

UNA CARACTERÍSTICA ESENCIAL de la vida animal es la capacidad para el desplazamiento de un sitio a otro. Aunque se han desarrollado muchas formas diferentes de locomoción, como la natación, el desplazamiento a gatas, el vuelo y la ambulación, una característica común a todas ellas es la generación de movimientos rítmicos y alternativos en el cuerpo y los miembros. Su carácter rítmico hace que la locomoción parezca una acción estereotipada constituida por repeticiones de los mismos movimientos. En efecto, veremos que esta característica repetitiva permite que la locomoción sea controlada de manera automática desde niveles relativamente bajos del sistema nervioso sin intervención de centros superiores. No obstante, la locomoción suele tener lugar en ambientes impredecibles. Por tanto, el movimiento de locomoción debe ser modificado de manera continua, habitualmente de forma sutil, para adaptar el patrón de movimiento estereotipado al ambiente inmediato.

Por todo ello, para el estudio del control nervioso de la locomoción los neurobiólogos deben considerar dos cuestiones fundamentales. En primer lugar, ¿de qué manera los sistemas de neuronas generan los patrones motores rítmicos asociados a los movimientos de locomoción? En segundo lugar, ¿de qué manera modifican la información sensitiva estos patrones para adaptar los movimientos de locomoción a los acontecimientos anticipados e inesperados en el ambiente? En este capítulo examinaremos ambas cuestiones mediante el estudio de los mecanismos neuronales que controlan la ambulación en el mamífero. La mayor parte de la información que poseemos acerca de la ambulación procede del estudio del control de los movimientos de la marcha refleja en el gato. No obstante, se ha obtenido información importante también en otros animales, así como en estudios sobre conductas de tipo rítmico diferentes de la locomoción. Por tanto, también consideraremos el aspecto más general de la generación y el mantenimiento de la actividad motora rítmica por las redes de neuronas.

Hace casi un siglo hubo avances decisivos en el conocimiento de los mecanismos neuronales del mamífero que

Recuadro 37-1. Preparaciones utilizadas para el estudio del control nervioso de la marcha refleja

La bibliografía relativa al control nervioso de la marcha refleja puede ser confusa porque en los distintos estudios se han utilizado diferentes preparaciones experimentales. Además de animales intactos, en los estudios sobre los mecanismos neuronales de la ritmicidad locomotriz se utilizan con frecuencia dos preparaciones limitadas, los gatos medulotomizados y los gatos descerebrados. En cada una de estas preparaciones se pueden aplicar dos estrategias experimentales adicionales, la desaferenciación y la inmovilización, según aquello que vaya a ser investigado. Finalmente, se ha introducido recientemente una preparación de ratas recién nacidas que puede ser útil para el análisis de las propiedades celulares de las neuronas que generan el ritmo locomotor.

Preparaciones medulares

En las preparaciones medulares, la médula espinal se secciona por completo a nivel dorsal bajo (Fig. 37-1A) de manera que se aíslan del resto del sistema nervioso central los segmentos medulares que controlan la musculatura de los miembros posteriores. Esta preparación permite la investigación de la función que desempeñan los circuitos medulares en la generación de los patrones locomotores rítmicos.

En las preparaciones medulares *agudas*, justo después de la sección completa se administran fármacos adrenérgicos como L-DOPA y nialamida. Estas sustancias elevan el nivel de noradrenalina en la médula espinal e inducen a la generación espontánea de actividad locomotriz aproximadamente 30 minutos después de su administración. La clonidina, otro fármaco adrenérgico, facilita la generación de actividad locomotriz en las preparaciones medulares agudas pero sólo cuando también es estimulada la piel de la región perineal.

En las preparaciones medulares *crónicas*, los animales son estudiados durante semanas o meses después de la sección completa. La actividad locomotriz puede retornar sin tratamiento farmacológico al cabo de varias semanas de la sección medular completa. La función locomotriz retorna espontáneamente en gatos pequeños, pero en los gatos adultos suele ser necesaria la aplicación de sesiones diarias de entrenamiento.

Preparaciones de descerebración

En las preparaciones de descerebración, el tronco encefálico es seccionado por completo a nivel mesencefálico, lo que impide que los centros cerebrales más rostrales —especialmente, la corteza cerebral— puedan influir en el patrón locomotor. Estas preparaciones permiten la investigación de la función que desempeñan el cerebelo y diversas estructuras del tronco encefálico en el control de la locomoción.

Habitualmente, se utilizan dos preparaciones de descerebración. En una de ellas el ritmo locomotor se genera espontáneamente, mientras que en la otra es provocado por estimulación eléctrica de la lesión región locomotriz mesencefálica. Esta diferencia depende del nivel de descerebración. En las *preparaciones premamilares* se produce marcha espontánea; en estas preparaciones, se realiza la sección completa del tronco encefálico desde el borde anterior de los tubérculos cuadrigéminos superiores hasta un punto inmediatamente rostral a los cuerpos mamilares. Cuando la sección completa es caudal a los cuerpos mamilares, no se produce la marcha refleja espontánea; en estos casos, es necesaria la estimulación eléctrica de la región locomotriz mesencefálica para provocar la marcha (Fig. 37-1B). Cuando se colocan en una cinta continua motorizada, ambas preparaciones presentan marcha con un patrón de marcha refleja coordinada en los cuatro miembros, y la velocidad de la marcha refleja se iguala a la de la cinta continua. Se puede registrar la actividad motora durante la marcha refleja, y los nervios sensitivos pueden ser estimulados mediante electrodos implantados para examinar los mecanismos reflejos que regulan la marcha refleja.

Preparaciones de desaferenciación

Un concepto inicial del control regulador de la locomoción era que implicaba una «cadena» de reflejos propioceptivos; se consideraba que una serie sucesiva de reflejos de distensión en los músculos flexores y extensores originaba el ritmo básico de la marcha. Este concepto fue descartado por Graham Brown, quien demostró que se podían generar patrones locomotores rítmicos incluso tras la eliminación completa de todas las aferencias sensitivas procedentes de los miembros en movimiento.

La desaferenciación se consigue mediante la sección completa de todas las raíces dorsales que inervan los miembros. Debido a que las raíces dorsales sólo contienen axones sensitivos, la inervación motora de los músculos permanece intacta. Las preparaciones de desaferenciación eran anteriormente útiles para demostrar las capacidades de la médula espinal aislada, pero no se suelen utilizar hoy día debido principalmente a que la pérdida de todas las aferencias sensitivas crónicas reduce de manera drástica la excitabilidad de las interneuronas y de las neuronas motoras en la médula espinal. Por tanto, las modificaciones en el patrón locomotor tras la desaferenciación podrían deberse a la reducción artificial en la excitabilidad de las neuronas más que a la pérdida de aferencias sensitivas específicas.

Preparaciones de inmovilización

El papel que desempeñan las aferencias sensitivas específicas procedentes de los miembros se puede investigar de manera más sistemática impidiendo que las neuronas motoras generen realmente cualquier tipo de movimiento. Esto se consigue habitualmente induciendo la parálisis de los músculos con *d*-tubocurare, un inhibidor competitivo de la acetilcolina que bloquea la transmisión sináptica en la unión neuromuscular. Cuando se inicia la locomoción en una preparación de inmovilización, lo que se suele denominar *locomoción ficticia*, los nervios motores de los músculos flexores y extensores se excitan de manera alterna pero no tiene lugar realmente ningún tipo de movimiento. Por tanto, se elimina el efecto de los reflejos propioceptivos, mientras que se mantiene la aferencia sensitiva tónica. Como las preparaciones de inmovilización permiten el registro intra y extracelular en las neuronas de la médula espinal, se utilizan para estudiar los fenómenos sinápticos asociados a la actividad locomotriz, así como la organización de las vías centrales y reflejas que controlan la locomoción.

Preparación de la rata recién nacida

Cuando se extirpa la médula espinal en ratas recién nacidas (0-5 días tras el nacimiento) y se coloca en solución salina, genera brotes coordinados de actividad en las neuronas motoras de los miembros posteriores al ser expuesta a NMDA y a serotonina (Fig. 37-1C). Esta prometedora nueva preparación permite un análisis más detallado de las localizaciones y funciones que desempeñan las neuronas específicas implicadas en la generación del ritmo, así como la realización de estudios farmacológicos en las redes de generación del ritmo.

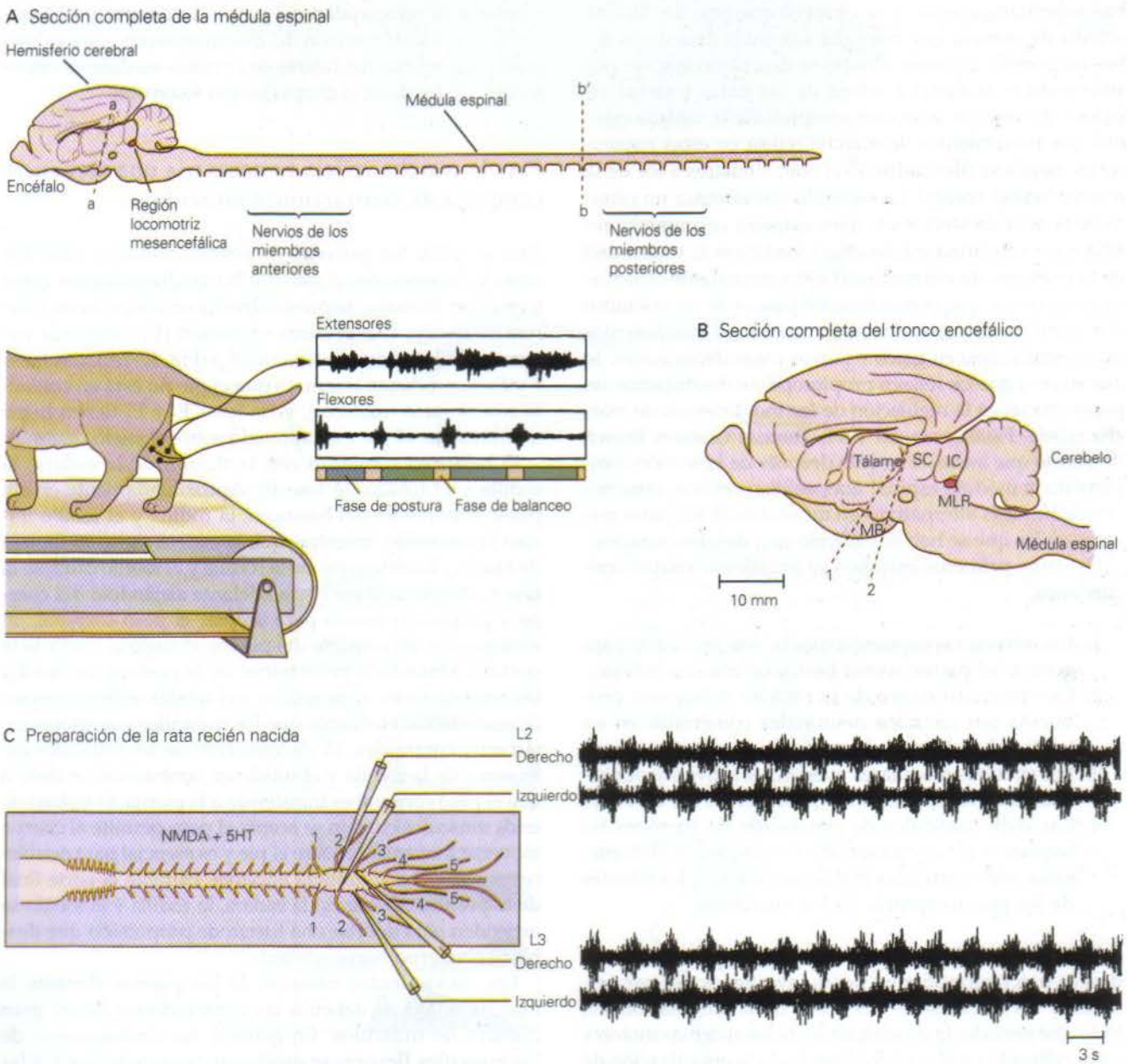


Figura 37-1

A. La sección completa de la médula espinal del gato al nivel **b-b'** aísla los segmentos medulares correspondientes a los miembros posteriores, pero los miembros posteriores todavía son capaces de presentar marcha refleja en una cinta continua (inmediatamente tras la recuperación de la intervención si se administran fármacos adrenérgicos, o al cabo de pocas semanas de la intervención si se entrena al animal sobre cinta sin fin). También es posible provocar patrones locomotores en los animales medulotomizados después de eliminar toda la retroalimentación fásica mediante la sección de las raíces dorsales o mediante la inmovilización del animal con curare. La sección completa del tronco encefálico al nivel **a-a'** aísla la médula espinal y la parte inferior del tronco encefálico de sus conexiones con los hemisferios cerebrales.

B. Según el nivel preciso de la sección completa del tronco encefálico, la locomoción se produce de manera espontánea (**corte 1**) o bien se puede iniciar mediante estimulación eléctrica de la región locomotriz mesencefálica (**MLR**) después de una sección completa más caudal (**corte 2**). La MLR es una pequeña región del tronco encefálico próxima al núcleo cuneiforme, aproximadamente 6 mm por debajo de la superficie del tubérculo cuadrigémino inferior (**IC**). **SC** = tubérculo cuadrigémino superior; **MB** = cuerpo mamilar.

C. La médula espinal se extrae de un animal recién nacido (0-5 días de edad) y se coloca en solución salina. La adición de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y serotonina (5-hidroxitriptamina, o 5-HT) al baño de solución salina da lugar a descargas rítmicas en las neuronas motoras que inervan los músculos de los miembros posteriores. Se pueden obtener registros intracelulares o de zona de las neuronas lumbares durante los períodos de actividad rítmica. (Adaptado de Cazalets y cols., 1995.)

mamífero que controlan la marcha refleja, cuando se descubrió que la extirpación de los hemisferios cerebrales en perros no abolía la ambulación. Estos animales caminaban espontáneamente, y se observó que uno de ellos se echaba de manera que colocaba sus patas delanteras sobre un portillo al comer. Pronto se descubrió que era posible inducir la marcha refleja de las patas traseras en gatos y perros tras la sección completa de la médula espinal. Los movimientos de marcha refleja en estas *preparaciones medulares* (Recuadro 37-1) eran similares a los de la marcha refleja normal. La estimulación eléctrica no rítmica de la médula seccionada daba origen a una marcha refleja cuya velocidad estaba relacionada con la intensidad de la corriente de estimulación. Otra importante observación inicial fue que el movimiento pasivo de un miembro por parte del investigador podía iniciar los movimientos de marcha refleja en gatos y perros medulotomizados, lo que sugería que los reflejos propioceptivos desempeñan un papel crucial en la regulación de los movimientos de marcha refleja. Finalmente, en 1911, Thomas Graham Brown descubrió que inmediatamente después de la sección completa de la médula espinal era posible provocar contracciones rítmicas alternativas en músculos de las patas traseras en los que se había realizado una desaferenciación.

De estos primeros estudios se extrajeron cuatro conclusiones:

1. Las estructuras supraespinales no son necesarias para generar el patrón motor básico de marcha refleja.
2. La ritmicidad básica de la marcha refleja está producida por circuitos neuronales contenidos en su totalidad en la médula espinal.
3. Los circuitos medulares pueden ser activados por señales tónicas descendentes procedentes del encéfalo.
4. Las redes espinales de generación de patrones no requieren aferencias sensitivas aunque, no obstante, están muy reguladas por las aferencias procedentes de los propioceptores de los miembros.

Durante casi 50 años después de estos primeros estudios se han realizado muy pocas investigaciones para establecer los mecanismos nerviosos de la ambulación. En todo este período, la investigación de los sistemas motores se ha centrado en el establecimiento de la organización de las vías reflejas y en los mecanismos de integración sináptica en la médula espinal (véase el Capítulo 36). La investigación actual del control nervioso de la locomoción se inicia en el decenio de los años 60 y está basada en dos importantes avances realizados en el campo experimental. En primer lugar, se consiguió la provocación de patrones rítmicos de actividad motora en preparaciones medulares mediante la aplicación de fármacos adrenérgicos (Recuadro 37-1). En segundo lugar, se consiguió la ambulación sobre cinta sin fin de gatos descerebrados mediante la estimulación eléctrica de una pequeña región del tronco encefálico. Aproximadamente al mismo tiempo, se obtuvieron los primeros registros electromiográficos de numerosos músculos de los miembros posteriores durante la ambulación sin restricciones en gatos intactos. Estos registros revelaron la complejidad del patrón locomotor y plantearon la importante cuestión del mecanismo con que son integrados los reflejos medulares en circuitos medulares intrínsecos para producir el propio patrón locomotor.

Para la marcha refleja es necesaria una secuencia compleja de contracciones musculares

Para estudiar los patrones de contracción muscular durante la locomoción, el ciclo de la marcha refleja en gatos y en el ser humano se puede dividir en cuatro fases diferentes: flexión (F), primera extensión (E_1), segunda extensión (E_2) y tercera extensión (E_3) (Fig. 37-2A). Las fases F y E_1 se producen mientras que el pie no está en contacto con el suelo (*balanceo*), y las fases E_2 y E_3 tienen lugar mientras que el pie está apoyado sobre el suelo (*postura*).

El balanceo comienza con la flexión de la cadera, la rodilla y el tobillo (la fase F). Aproximadamente en un punto intermedio del balanceo, la rodilla y el tobillo inician la extensión, mientras que la cadera sigue en flexión (la fase E_1). La extensión de la rodilla y el tobillo durante la fase E_1 desplaza el pie hacia adelante alejándolo del cuerpo y prepara la pierna para aceptar el peso corporal, en anticipación del contacto del pie con el suelo al inicio de la postura. Durante la parte inicial de la postura (la fase E_2) las articulaciones de la rodilla y el tobillo se flexionan incluso teniendo en cuenta que los músculos extensores están muy contraídos. El alargamiento de los músculos extensores de la rodilla y el tobillo en contracción se debe a que el peso corporal es transferido a la pierna. El trabajo de estos músculos cuando se acepta el peso permite al cuerpo moverse suavemente sobre el pie y es esencial para establecer una marcha voluntaria eficiente. Durante la parte final de la postura (la fase E_3) la cadera, la rodilla y el tobillo se extienden para aportar una fuerza de propulsión que desplace el cuerpo hacia adelante.

Los movimientos rítmicos de las piernas durante la marcha refleja se deben a las contracciones de un gran número de músculos. En general, las contracciones de los músculos flexores se producen durante la fase F y las de los músculos extensores durante una o más de las fases E. Sin embargo, la evolución temporal y el nivel de actividad en los diferentes músculos presentan grandes variaciones (Fig. 37-2B). Por ejemplo, el músculo flexor de la cadera (iliopsoas) se contrae de manera continua durante las fases F y E_1, mientras que el músculo flexor de la rodilla (semitendinoso) se contrae brevemente al inicio de cada una de estas fases. Un factor adicional de complejidad es el hecho de que algunos músculos se contraen durante el balanceo y la postura. Esta compleja secuencia de contracciones musculares es lo que se denomina *patrón motor de la marcha refleja*.

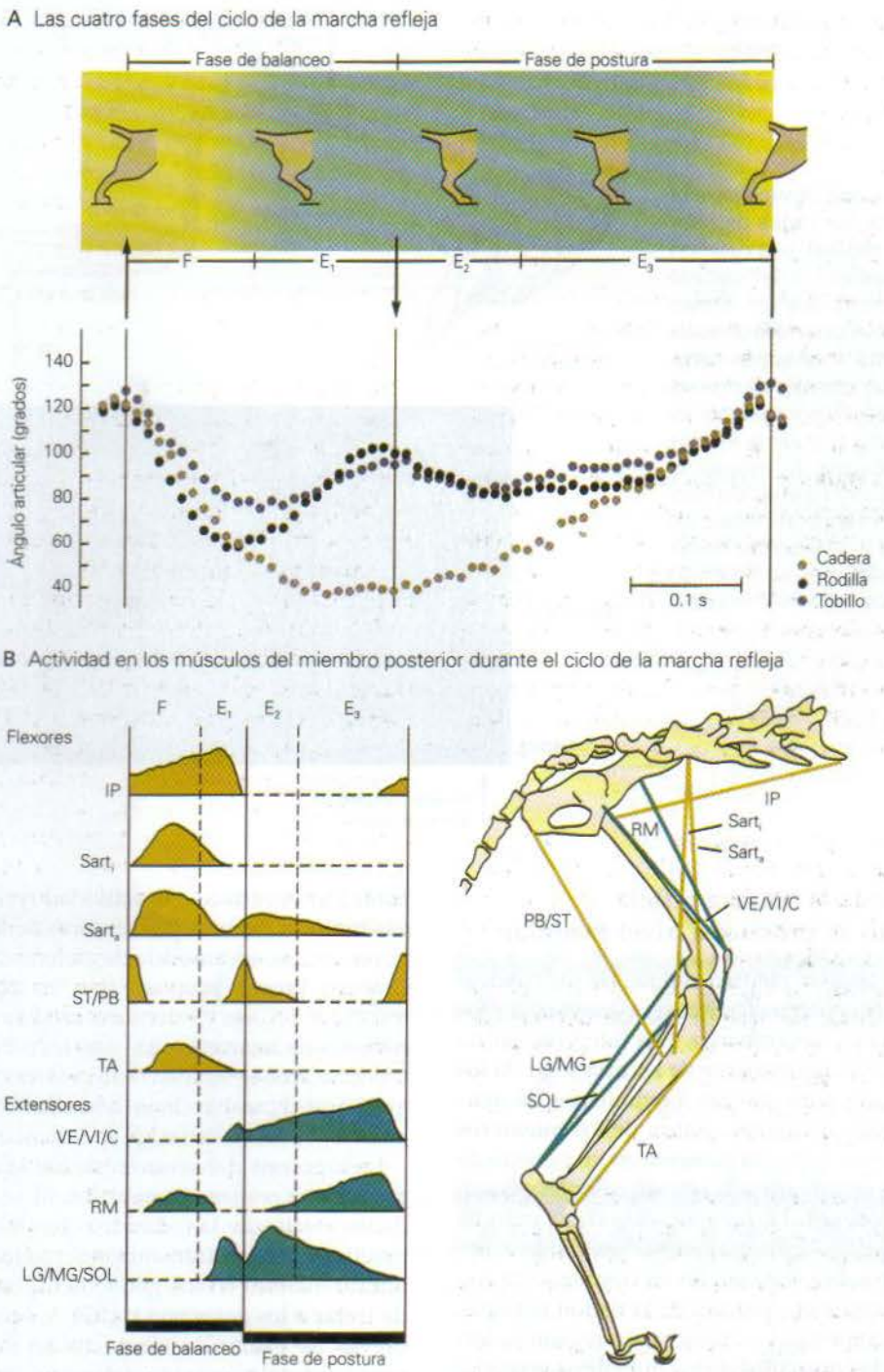


Figura 37-2. La marcha refleja se debe a patrones complejos de contracciones en los músculos de los miembros posteriores.

A. El ciclo de la marcha refleja se divide en cuatro fases: flexión (F) y primera extensión (E_1) durante la fase de balanceo, y segunda extensión (E_2) y tercera extensión (E_3) durante la fase de postura. La segunda extensión se caracteriza por flexión de la rodilla y del tobillo debidas al peso corporal del animal. Durante esta fase, los músculos extensores de la rodilla y del tobillo que se contraen aumentan de longitud. (Adaptado de Engberg y Lundberg, 1969.)

B. Perfiles de actividad eléctrica en algunos de los músculos flexores y extensores del miembro posterior del gato durante la marcha refleja. Aunque la actividad de los músculos flexores y extensores generalmente se produce durante las fases de balanceo y postura, respectivamente, el patrón global de actividad es complejo tanto en su evolución temporal como en su amplitud. Las posiciones de los músculos quedan ilustradas a la derecha. **IP** = psoas ilíaco; **LG** y **MG** = gemelos lateral y medial; **PB** = bíceps posterior; **RM** = recto anterior del muslo; **$Sart_1$** y **$Sart_2$** = sartorios interno y anterior; **SOL** = sóleo; **ST** = semitendinoso; **TA** = tibial anterior; **VE**, **VI** y **C** = vastos externo e interno y crural.

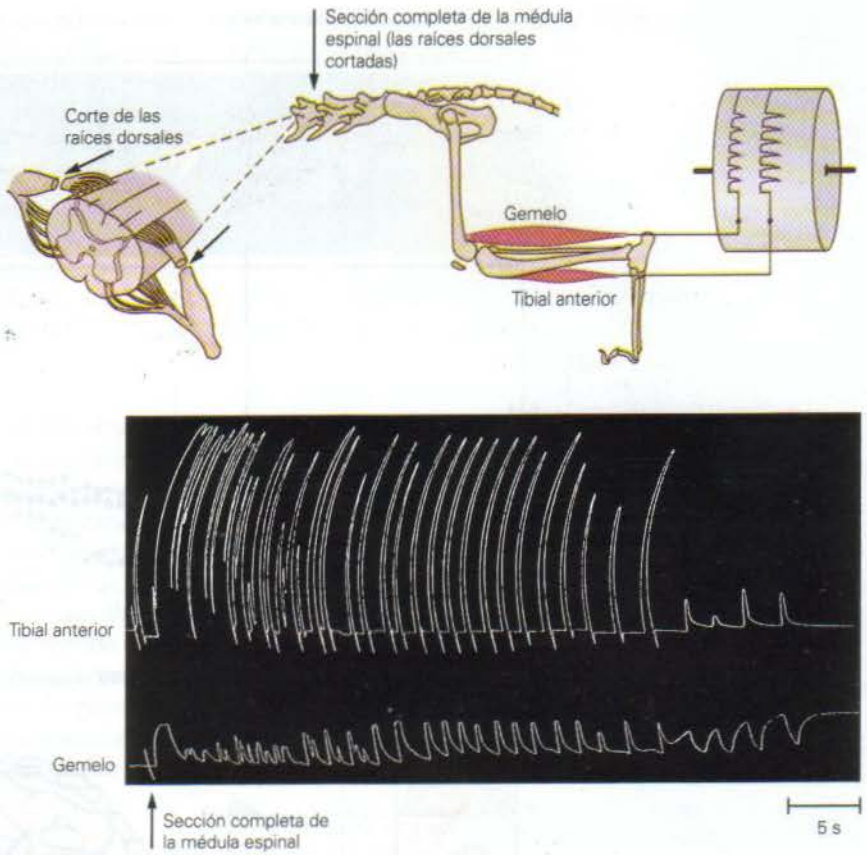


Figura 37-3. La actividad rítmica para la marcha es generada por redes de neuronas en la médula espinal. La existencia de estas redes medulares fue demostrada inicialmente por Thomas Graham Brown en 1911. Graham Brown desarrolló un sistema animal experimental en el que se cortaban las raíces nerviosas dorsales de manera que la información sensitiva procedente de los miembros no podía alcanzar la médula espinal. Un registro original del estudio de Graham Brown demuestra que las contracciones rítmicas alternantes del flexor del tobillo (tibial anterior) y del extensor del tobillo (gemelo) se inician muy poco tiempo después de la sección completa de la médula espinal.

El patrón motor de la marcha refleja en los mamíferos se produce a nivel medular

La sección completa de la médula espinal de los cuadrúpedos causa inicialmente una parálisis completa de los miembros posteriores. Sin embargo, esta intervención no produce una abolición permanente de la capacidad de los miembros posteriores para realizar movimientos de marcha refleja; a menudo, la marcha refleja de los miembros posteriores se recupera espontáneamente en un período de pocas semanas, especialmente si la sección completa se realiza en animales jóvenes. La recuperación de la marcha refleja en gatos adultos se puede facilitar mediante el entrenamiento diario sobre cinta sin fin en combinación con la estimulación cutánea inespecífica de la región perineal. En los gatos medulotomizados crónicos, los registros electromiográficos de los músculos de los miembros posteriores durante la marcha refleja son muy similares a los de los animales con ambulación normal. Muchas de las respuestas reflejas que se producen en animales normales también pueden ser provocadas en animales medulotomizados.

Las redes neuronales de la médula espinal generan una actividad rítmica alternativa en los músculos flexores y extensores

A partir de los estudios de Graham Brown a principios del siglo XX sabemos que la médula espinal aislada puede generar brotes rítmicos de actividad recíproca en las neuronas motoras flexoras y extensoras de los miembros posteriores, incluso en ausencia de aferencia sensitiva (Fig. 37-3). Graham Brown propuso que las contracciones de los músculos flexores y extensores estaban controladas por dos sistemas de neuronas, que este investigador denominó *semicentros*, que se inhiben mutuamente entre sí. También sugirió que el cambio de actividad desde un semicentro al otro dependía de la fatiga en las conexiones inhibitorias.

La hipótesis del semicentro fue apoyada por los estudios que se realizaron en el decenio de los años 60 acerca de los efectos de la L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA, un precursor de los transmisores monoamina dopamina y noradrenalina) en los gatos medulotomizados. Después de tratar a los gatos con L-DOPA, se aplicaron descargas breves de estímulos eléctricos en aferentes cutáneas y musculares de pequeño diámetro. Estos brotes de actividad de larga duración eran provocados en las neuronas motoras flexoras o extensoras, según si se estimulaban los nervios homolaterales o contralaterales. En conjunto, el grupo de aferentes de pequeño diámetro que induce estos efectos se denomina *aferentes reflejas flexoras* (FRA). La administración adicional de nialamida (una sustancia que prolonga la acción de la noradrenalina liberada en la médula espinal) inducía con frecuencia la aparición de secuencias cortas de actividad rítmica recíproca en las neuronas motoras flexoras y extensoras (Fig. 37-4A).

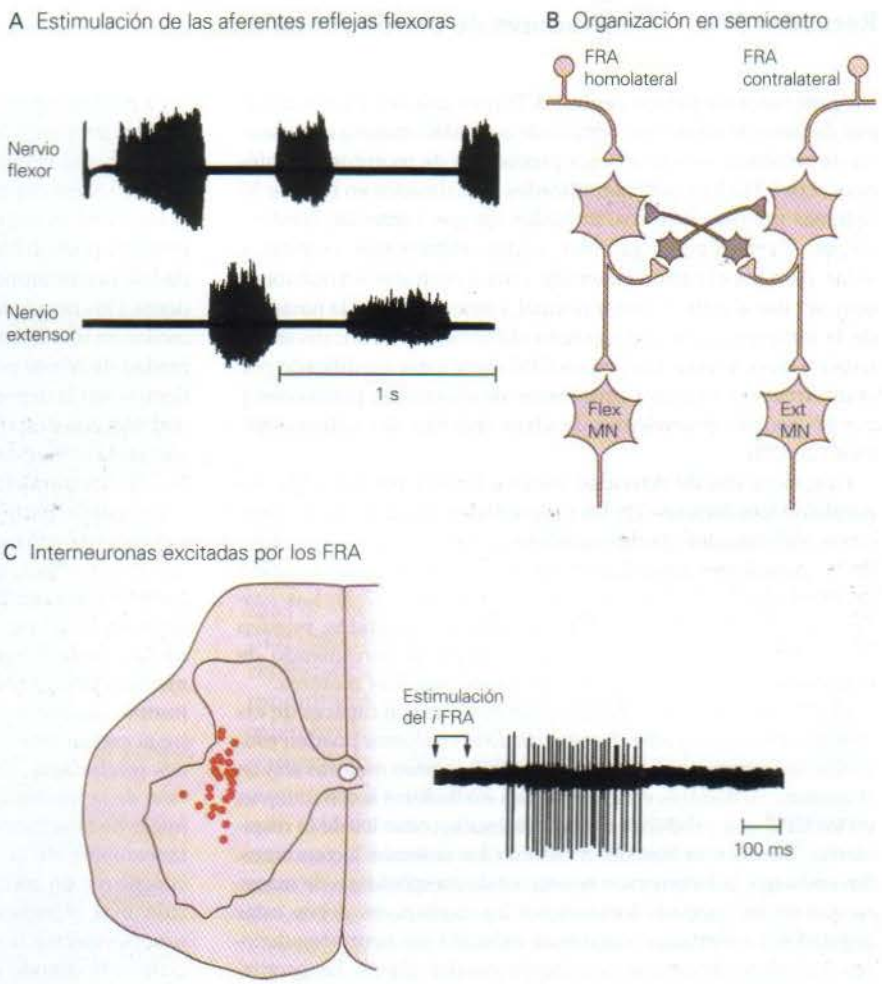


Figura 37-4. Los elementos del generador de patrón central quedan revelados mediante la estimulación eléctrica de las aferentes cutáneas y musculares de umbral elevado (aferentes reflejas flexoras, FRA) en gatos medulotomizados tratados con L-DOPA (L-dihidroxifenilalanina) y nialamida.

A. La estimulación breve del FRA homolateral inicia una corta secuencia de actividad rítmica en las neuronas motoras flexoras y extensoras. (Adaptado de Jankowska y cols., 1967a.)

B. Inhibición recíproca entre las interneuronas de las vías que median los reflejos de larga latencia originados en los FRA homolateral y contralateral. Esta organización en semicentro de las interneuronas flexoras y extensoras representa probablemente el fundamento de la generación del ritmo central en la marcha refleja. **MN** = neurona motora.

C. Las interneuronas en los semicentros se localizan en la región intermedia de la sustancia gris. En estas interneuronas provocan descargas de actividad retardadas y de larga duración mediante la estimulación del FRA homolateral. (Adaptado de Jankowska y cols., 1967b.)

El sistema de interneuronas que genera los brotes flexores también provocaba la inhibición del sistema de interneuronas que genera los brotes extensores, y viceversa (Fig. 37-4B). Esta característica de tipo organizativo es congruente con la propuesta de Graham Brown de la existencia de semicentros que se inhiben mutuamente y que generan a una actividad alternativa en brotes en las neuronas motoras flexoras y extensoras. Las interneuronas que median los reflejos desde las aferentes reflejas flexoras no han sido identificadas completamente, pero podrían corresponder a las interneuronas de la región intermedia de la sustancia gris en el sexto segmento lumbar. Las interneuronas de esta región de la médula espinal producen brotes prolongados de actividad en respuesta a estímulos breves en FRA homolaterales o contralaterales en gatos medulotomizados tratados con L-DOPA (Fig. 37-4C).

Sabemos muy poco acerca de la red interneuronal que genera el ritmo locomotor en los mamíferos. Aunque las interneuronas rítmicamente activas están ampliamente distribuidas en la sustancia gris de los segmentos lumbar y sacro, no poseemos información acerca de las interconexiones entre estas interneuronas ni tampoco sobre cuáles de ellas forman parte de la red que genera el ritmo. En estudios recientes sobre generación del ritmo en la médula espinal de ratas recién nacidas se ha observado que algunas interneuronas rítmicamente activas pueden experimentar despolarizaciones (*potenciales meseta*) en respuesta a aferencias sinápticas débiles. Como esta propiedad activa de membrana es importante para la generación del ritmo en sistemas invertebrados, es probable que también contribuya a la generación del ritmo en la médula espinal de los mamíferos.

Carecemos de información detallada sobre los circuitos neuronales y los mecanismos de generación del ritmo en la médula espinal del mamífero debido principalmente a que el sistema nervioso del mamífero es muy complejo. Por el contrario, se conocen con mucho más detalle los mecanismos de generación del ritmo en invertebrados y en vertebrados inferiores, cuyos sistemas nerviosos son relativamente menos complejos. Las redes neuronales capaces de generar actividad motora rítmica en ausencia de aferencia sensitiva se denominan *generadores con patrón central* (Recuadro 37-2).

Recuadro 37-2. Generadores de patrón central

Un generador de patrón central (CPG) es una red neuronal capaz de generar un patrón rítmico de actividad motora en ausencia de aferencia sensitiva fásica procedente de receptores periféricos. Los CPG han sido identificados y analizados en más de 50 sistemas motores rítmicos, incluidos los que controlan conductas tan diversas como caminar, nadar, alimentarse, respirar y volar. Aunque el patrón generado a nivel central es en ocasiones muy similar al patrón motor normal, como ocurre en la natación de la lamprea, a menudo existen diferencias significativas. El patrón básico producido por un CPG suele estar modificado por la información sensitiva procedente de receptores periféricos y por las señales procedentes de otras regiones del sistema nervioso central.

La generación de actividad motora rítmica por los CPG depende de tres factores: (1) las propiedades celulares de las neuronas individuales que constituyen la red, (2) las propiedades de las conexiones sinápticas entre las neuronas, y (3) el patrón de interconexiones entre las neuronas (Cuadro 37-1). Las sustancias reguladoras, habitualmente aminas o péptidos, pueden alterar las propiedades celulares y sinápticas permitiendo de esta manera que el CPG genere diversos patrones motores.

El CPG más sencillo contiene neuronas que son capaces de excitarse espontáneamente. Estos *excitadores endógenos* pueden estimular las neuronas motoras, y algunas neuronas motoras son en sí mismas excitadores endógenos. Los excitadores son frecuentes en los CPG que producen ritmos continuos, como los de la respiración. También se han observado en los sistemas locomotores. Sin embargo, la locomoción es una conducta episódica, de manera que en los sistemas locomotores los excitadores deben estar regulados. La excitación suele estar inducida por neurorreguladores. Los neurorreguladores también pueden alterar las propiedades celulares de las neuronas de manera que las despolarizaciones breves dan lugar a despolarizaciones mantenidas (*potenciales meseta*) que superan con mucho la despolarización inicial. En un gran número de CPG se ha demostrado la presencia de neuronas con capacidad para generar potenciales meseta, y en algunos casos la capacidad de la neurona para generar estos potenciales es esencial para la propia generación del ritmo.

La ritmicidad en los CPG no siempre depende de la excitación o de las propiedades del potencial meseta en las neuronas de la red. Una red simple puede generar actividad rítmica si incluye algún proceso dependiente del tiempo que incremente o reduzca la actividad en algunas de las neuronas. Uno de estos procesos es el rebote postinhibidor, un incremento transitorio en la excitabilidad de una neurona después de que finalizan la aferencias inhibidoras. Dos neuronas que se inhiben mutuamente entre sí pueden oscilar en una forma alternativa si cada neurona presenta la propiedad de rebote postinhibidor. Otros procesos dependientes del tiempo son la depresión sináptica, el inicio retardado de la actividad tras una despolarización (excitación retardada) y las diferencias en la evolución temporal de las acciones sinápticas a través de las vías paralelas que conectan dos neuronas.

La mayor parte de los CPG producen un patrón temporal complejo de activación de grupos diferentes de neuronas motoras. En ocasiones, el patrón se puede dividir en un número concreto de fases; incluso dentro de una fase, la evolución temporal de la actividad puede variar en diferentes neuronas motoras. La secuencia de los patrones motores está regulada por diversos mecanismos. Quizá el mecanismo más sencillo es la inhibición mutua; las interneuronas que se excitan estando desfasadas entre sí suelen estar recíprocamente acopladas mediante conexiones inhibidoras. Otro mecanismo es la velocidad de recuperación de la inhibición, que puede influir en el tiempo relativo de inicio de la actividad en dos neuronas que son liberadas simultáneamente de la inhibición. Finalmente, la excitación mutua constituye un mecanismo importante para establecer la excitación más o menos sincrónica de un grupo de neuronas. Las uniones eléctricas suelen intermediar la excitación mutua, especialmente cuando es importante generar de manera rápida una excitación de elevada intensidad en un grupo de neuronas.

Uno de los CPG mejor analizados es el de la natación de la lamprea. Las lampreas nadan mediante activación alternada de neuronas motoras en ambos lados de cada segmento corporal (Fig. 37-5). Cada segmento contiene una red capaz de generar la ritmicidad, alternando la actividad de las neuronas motoras en ambos lados (Fig. 37-6).

Cuadro 37-1. Construcción de bloques de redes de generación de ritmo

Propiedades celulares	Propiedades sinápticas	Patrones de conexión
Umbral	Signo	Inhibición recíproca
Relación frecuencia-corriente	Intensidad	Inhibición recurrente
Adaptación de frecuencia máxima	Evolución temporal	Excitación e inhibición paralelas
Hiperpolarización posdescarga	Transmisión: Eléctrica Química	Excitación mutua
Rebote postinhibitorio	Mecanismos de liberación: En pico Gradual	
Potenciales meseta	Potenciales postsinápticos multicomponente	
Descarga: Endógena Condicional	Facilitación/depresión: A corto plazo A largo plao	

Figura 37-5. La lamprea nada mediante una onda de contracciones musculares que se desplaza a lo largo del cuerpo con un desfase de 180 grados respecto a una onda similar que se desplaza en el lado opuesto del cuerpo. Este patrón se puede demostrar mediante el registro en diferentes puntos a lo largo del cuerpo del animal durante su natación normal. Los registros electromiográficos tomados en cuatro puntos del cuerpo intacto aparecen en la parte media de la figura. El origen central de este patrón queda demostrado cuando se registra un patrón similar procedente de cuatro raíces espinales en una médula aislada (parte inferior de la figura). (Adaptado de Grillner, 1987.)

Diversos mecanismos celulares y sinápticos están implicados en el inicio y sincronización de la actividad en cada lado de la red. Un mecanismo importante en el inicio de la actividad es la apertura de canales-receptor de NMDA para producir potenciales meseta. Una vez que finaliza la inhibición de la interneurona contralateral I, los canales-receptor de NMDA de todas las neuronas homolaterales quedan abiertos por una despolarización debida al rebote postinhibidor. Entonces, la dependencia del voltaje que tienen los canales-receptor de NMDA induce a la generación de potenciales meseta. La activación de canales Ca^{2+} de bajo voltaje refuerza todavía más la despolarización. La entrada de Ca^{2+} a través de estos canales y a través de los canales-receptor de NMDA activa los canales K^+ dependientes del calcio. El incremento resultante en la conductancia K^+ interrumpe los potenciales meseta y, de esta manera, contribuye a la terminación de la actividad.

Dos mecanismos adicionales contribuyen a la terminación de la actividad en cada mitad de la red. Uno es la disminución progresiva en la velocidad de descarga de las neuronas debido a la suma de poshiperpolarizaciones lentas. El otro es la excitación retardada de las interneuronas L, que inhibe las interneuronas I (Fig. 37-6) y, por tanto, elimina la inhibición en la mitad contralateral de la red, permitiendo que se mantenga activa.

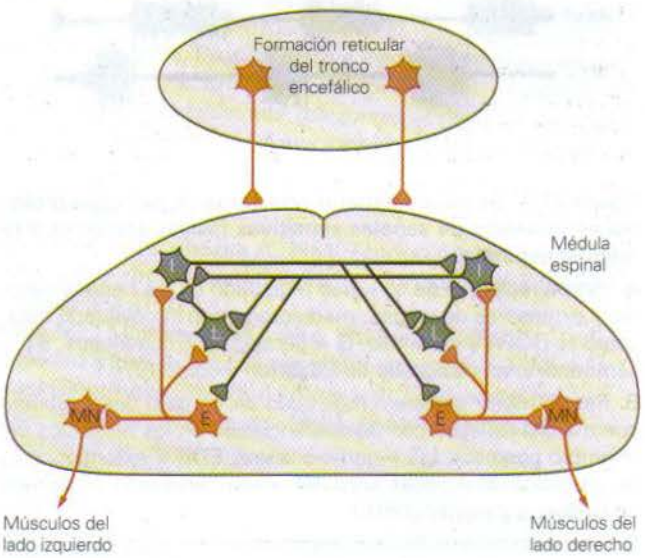


Figura 37-6. Algunas de las principales características de la red neuronal de cada segmento corporal de la lamprea responsable del patrón locomotor rítmico de las natación. La actividad en cada red segmentaria se inicia por la actividad en los axones glutaminérgicos que descienden desde la formación reticular. Las neuronas reticuloespinales incrementan la excitabilidad de todas las neuronas en las redes segmentarias mediante la activación de receptores NMDA y no NMDA.

En cada lado de la red, las interneuronas excitatorias (**E**) estimulan las neuronas motoras (**MN**) y dos clases de interneuronas inhibitorias (**I** y **L**). Los axones de las interneuronas I atraviesan la línea media e inhiben todas las neuronas de la mitad contralateral de la red, garantizando de esta manera que cuando los músculos de un lado de la red están activos los músculos del otro lado están silentes. Las interneuronas L inhiben las interneuronas I del mismo lado. (Adaptado de Grillner y cols., 1995.)

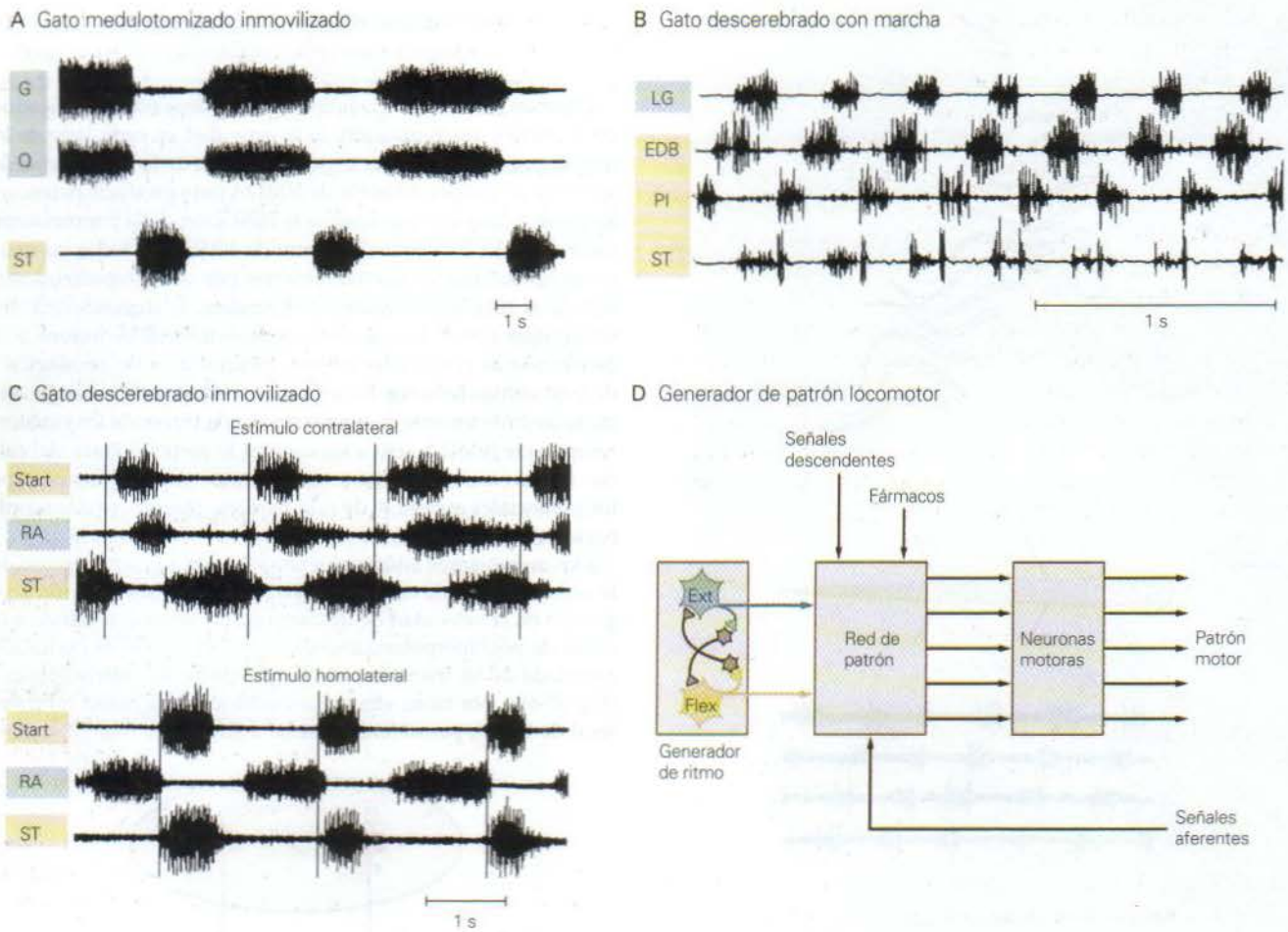


Figura 37-7. Se puede generar una gama de patrones motores en ausencia de señales sensitivas fásicas aferentes a la médula espinal.

A. Patrón recíproco de actividad registrado en los nervios flexores y extensores de un gato medulotomizado inmovilizado tratado con L-DOPA y nialamida. **G** = gemelo; **Q** = cuadríceps; **ST** = semitendinoso. (Adaptado de Edgerton y cols., 1976.)

B. Patrón motor complejo registrado en un gato descerebrado con marcha refleja y con desaferenciación en los músculos del miembro posterior. **LG** = gemelo lateral; **EDB** = extensor corto de los dedos; **PI** = psoas ilíaco; **ST** = semitendinoso. (Adaptado de Grillner y Zangger, 1984.)

C. Patrones motores ficticios registrados en un gato descerebrado e inmovilizado cuando se comprime la pata contralateral. El patrón se altera radicalmente al modificar el punto de la estimulación sensorial. **SART** = sartorio; **RA** = recto anterior del muslo; **ST** = semitendinoso. (Adaptado de Perret y Cabelguen, 1980.)

D. En este hipotético generador de patrón locomotor, el patrón rítmico básico está producido por los semicentros flexor y extensor que se inhiben mutuamente (véase la Fig. 37-4B). La señal de salida de las interneuronas de estos semicentros activa las neuronas motoras a través de un sistema intermedio de interneuronas (red de patrón) que controla la evolución temporal de la activación de diferentes clases de neuronas motoras. Las señales descendentes, los fármacos y las señales aferentes pueden modificar el patrón de actividad motora temporal al alterar el funcionalismo de las interneuronas en la red de patrón.

El sistema de generación del ritmo en la médula espinal puede producir patrones motores complejos

En general, los patrones locomotores generados en las preparaciones medulares desaferenciadas o inmovilizadas son mucho más simples que los patrones de marcha refleja normal; habitualmente, consisten en brotes alternantes de actividad en las neuronas motoras flexoras y extensoras (Fig. 37-7A). No obstante, es posible generar patrones locomotores más complejos en animales medulotomizados inmovilizados mediante la aplicación de sustancias adicionales (como la 4-aminopiridina) o tras un período de entrenamiento. Además, en preparaciones descerebradas se pueden generar patrones locomotores elaborados en las neuronas motoras de los miembros posteriores tras la desaferenciación (Fig. 37-7B); estos patrones son similares a los registrados en los mismos animales antes de la desaferenciación. Finalmente, en las preparaciones descerebradas inmovilizadas es posible generar diversos patrones, y estos patrones se pueden

modificar significativamente al alterar el nivel de aferencia sensitiva tónica (Fig. 37-7C).

A partir de estas observaciones, queda claro que la red medular de generación de patrones puede elaborar diversos patrones motores. El patrón generado depende de múltiples factores, como las aferencias sensitivas supraespinales y tónicas que alcanzan los generadores de patrón medular, así como las sustancias utilizadas para iniciar la ritmicidad. Esta flexibilidad funcional del generador de patrón medular se puede explicar por un esquema en el que los semicentros con inhibición mutua producen la ritmicidad básica y establecen un patrón general de reciprocidad en la actividad de las neuronas motoras flexoras y extensoras, mientras que los detalles del patrón temporal son establecidos por la organización y las propiedades de la red neuronal entre los semicentros y las neuronas motoras (Fig. 37-7D).

Las aferencias sensitivas procedentes de los miembros en movimiento regulan los patrones de marcha refleja

Aunque la ambulación normal es automática, no necesariamente es estereotipada. Fuera del laboratorio, los mamíferos utilizan de manera constante las aferencias sensitivas para ajustar sus patrones de marcha refleja a las variaciones en el terreno y a los acontecimientos inesperados. Para regular la marcha refleja se utilizan tres tipos importantes de información sensitiva: las aferencias somatosensitivas procedentes de los receptores del músculo y la piel, las aferencias procedentes del aparato vestibular (para controlar el equilibrio) y las aferencias visuales.

Al considerar el papel que desempeñan las aferencias somatosensitivas en la marcha refleja, Charles Sherrington estableció la distinción entre propioceptores y exteroceptores. Los *propioceptores* se localizan en músculos y articulaciones y son excitados por los movimientos corporales; las aferencias procedentes de los propioceptores están implicadas en la regulación automática de la marcha refleja. Los *exteroceptores* se localizan en la piel; su función principal es la de adaptar la marcha refleja a los estímulos externos. Esta distinción todavía se considera válida, aunque en la actualidad se reconoce que las aferencias cutáneas pueden proporcionar un mecanismo de retroalimentación importante en relación con los movimientos corporales.

La propiocepción regula el desarrollo temporal y la amplitud de los patrones de marcha refleja

Una de las indicaciones más claras de que las aferentes somatosensitivas procedentes de los miembros regulan el ciclo de la marcha refleja es el hecho de que la velocidad de la marcha refleja en gatos medulotomizados y descerebrados es idéntica a la velocidad de la banda sin fin motorizada sobre la que realizan la marcha refleja. De manera específica, las señales aferentes regulan la duración de la fase de postura. A medida que aumenta la velocidad de la marcha refleja, disminuye la duración de la fase de postura, mientras que la duración de la fase de balanceo permanece relativamente constante. Esta observación sugiere que existe alguna forma de aferencia sensitiva que indica el final de la fase de postura y que, por tanto, inicia la fase de balanceo.

Sherrington fue el primero en proponer que los propioceptores de los músculos que actúan en la cadera eran los principales responsables. Este investigador observó que la extensión rápida de la articulación de la cadera, pero no de las articulaciones de la rodilla y el tobillo, provocaba contracciones en los músculos flexores de gatos y perros medulotomizados crónicos. En estudios más recientes se ha demostrado que la eliminación de la extensión de la cadera en un miembro suprime la marcha refleja en ese miembro, mientras que el movimiento rítmico de la cadera pueden iniciar un ritmo locomotor. Durante el entrenamiento, la actividad de brotes en las neuronas motoras flexoras se inicia en sincronía con la extensión de la cadera (Fig. 37-8A). Las aferentes responsables de la señal de angulación de la cadera para la iniciación de la fase de balanceo se originan en los husos musculares de los músculos flexores de la cadera. El estiramiento de los músculos flexores de la cadera en animales descerebrados para simular el alargamiento que se produce al final de la fase de postura inhibe el semicentro extensor y, por tanto, facilita la iniciación de actividad en brotes en las neuronas motoras flexoras durante la ambulación (Figura 37-8B).

Otras señales importantes en la regulación del ciclo de la marcha refleja se originan en los órganos tendinosos de Golgi y en los husos musculares de los músculos extensores. La estimulación eléctrica de las aferentes procedentes de estos receptores prolonga la fase de postura, retrasado a menudo el inicio de la fase de balanceo hasta que el estímulo ha finalizado (Fig. 37-9A). Ambos grupos de aferentes permanecen en activo durante la fase de postura, y los órganos tendinosos de Golgi proporcionan una medida de la carga que soporta por la pierna. La acción excitadora de los órganos tendinosos de Golgi sobre las neuronas motoras extensoras durante la ambulación es opuesta a su acción inhibitoria cuando la actividad locomotora no está siendo generada (véase el Capítulo 36). La consecuencia funcional de este reflejo inverso es que la fase de balanceo no se inicia hasta que la pierna queda sin carga y las fuerzas ejercidas por los músculos extensores son pequeñas (lo que queda señalado por una disminución en la actividad procedente de los órganos tendinosos de Golgi). Normalmente, el miembro queda sin carga hacia el final de la extensión de la pierna, cuando el peso corporal del animal está siendo soportado por los otros miembros y los músculos extensores están acortados, siendo por tanto incapaces de producir fuerzas óptimas.

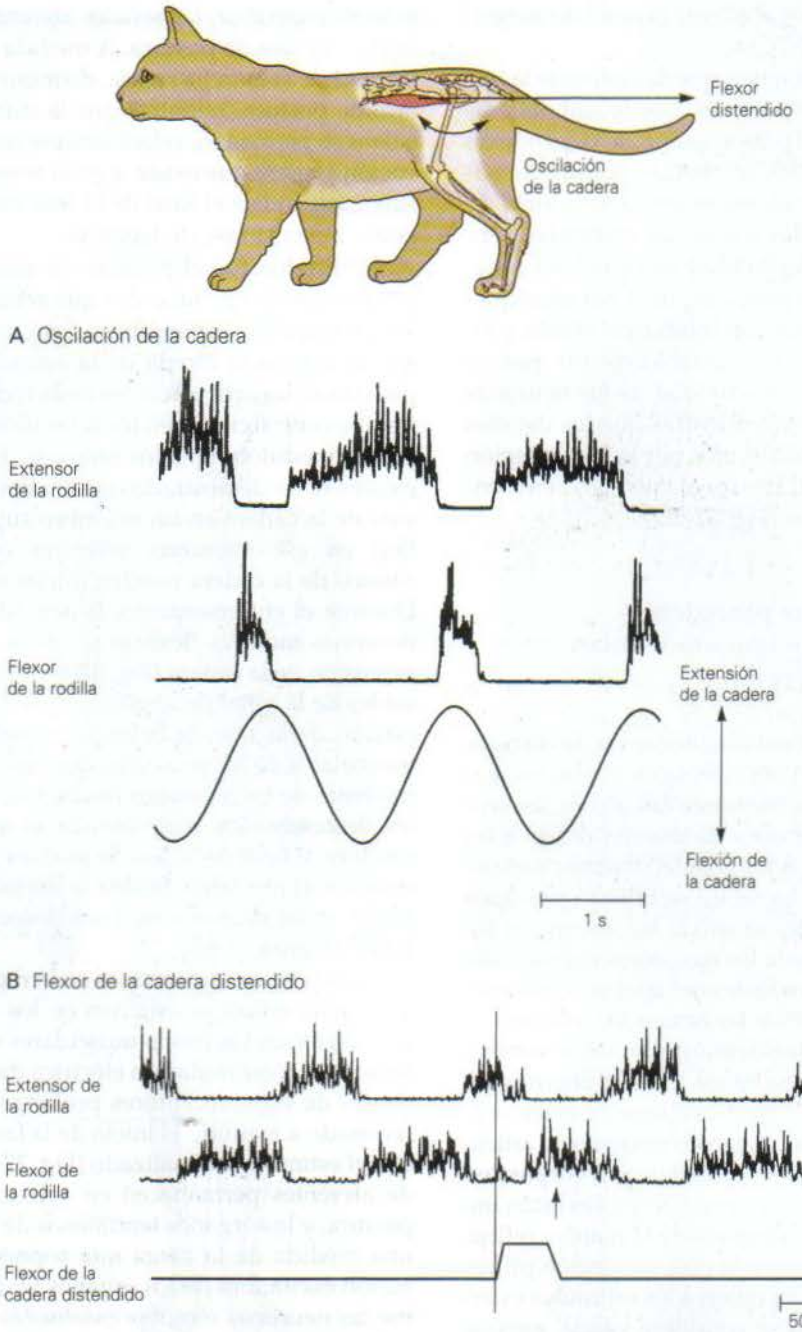


Figura 37-8. Información sobre la manera con que la extensión de la cadera controla la transición desde la fase de postura a la fase de balanceo.

A. Los movimientos oscilantes alrededor de la articulación de la cadera en un gato descerebrado e inmovilizado inician un patrón locomotor ficticio en las neuronas motoras extensoras y flexoras. Se puede observar que las descargas flexoras, correspondientes a la fase de balanceo, se generan cuando la cadera está en extensión. (Adaptado de Kriellaars y cols., 1994.)

B. La distensión del músculo flexor de la cadera (psoas ilíaco) en un gato descerebrado con marcha produce la inhibición de la actividad extensora y un inicio más precoz de la actividad flexora. La **flecha** indica el tiempo esperado para el inicio de la actividad flexora si el músculo flexor no estuviera distendido. La activación de las fibras sensitivas procedentes de los husos musculares es la responsable de este efecto. (Adaptado de Hiebert y cols., 1996.)

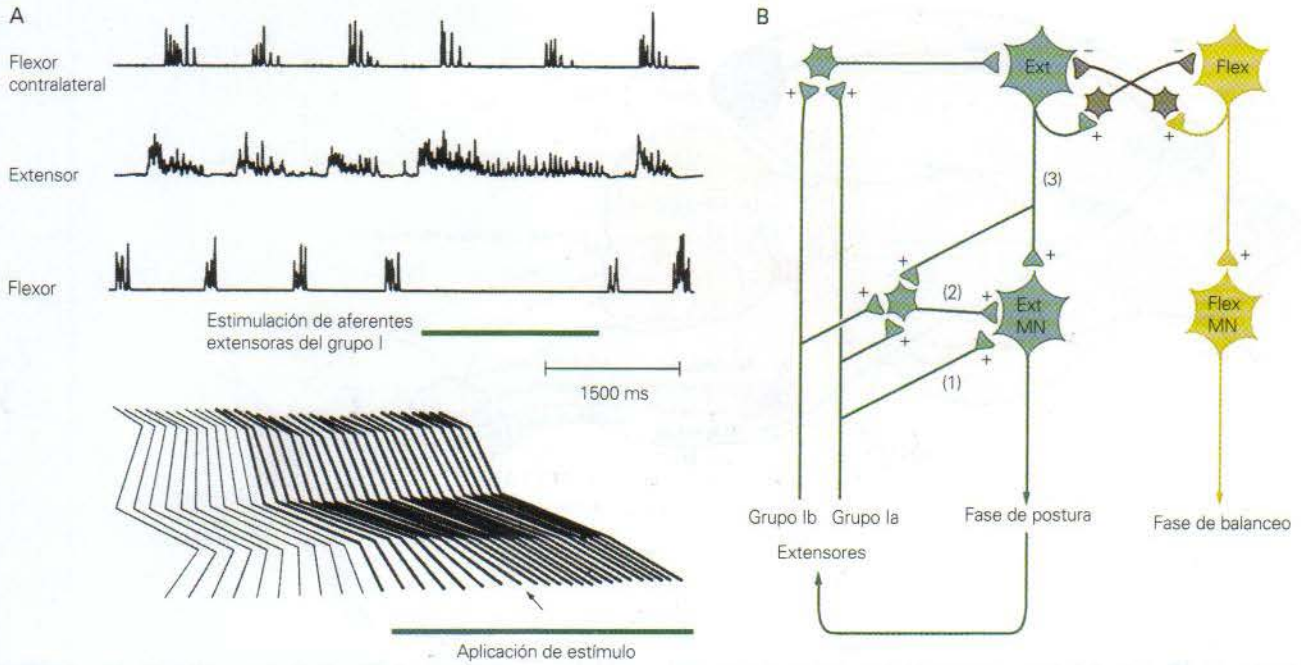


Figura 37-9. El inicio de la fase de balanceo de la marcha está controlado por la retroalimentación procedente de los órganos tendinosos de Golgi y de los husos musculares existentes en los músculos extensores.

A. La estimulación eléctrica de las fibras sensitivas del grupo Ib de los músculos extensores del tobillo inhibe la descarga en los flexores homolaterales y prolonga la descarga en los extensores homolaterales durante la marcha en el gato descerebrado. No se altera la evolución temporal de la actividad flexora en el miembro posterior contralateral. La estimulación de las aferentes del grupo Ib de los músculos extensores impide el inicio de la fase de balanceo, como se puede observar por la posición del miembro posterior durante un ensayo de estimulación (**parte inferior de la figura**). La **flecha** muestra el punto en el que se debería haber producido normalmente la fase de balanceo si no se hubieran estimulado las aferentes extensoras. (Adaptado de Whelan y cols., 1995.)

B. Vía aferente de los músculos extensores que regulan la fase de postura. El generador de patrón central está representado por grupos de interneuronas que se inhiben mutuamente (**Ext** y **Flex**). Toda la retroalimentación inducida por las fibras aferentes Ia e Ib de los músculos extensores influye en la actividad extensora a través de 3 vías excitadoras (**+**): (**1**) conexiones monosinápticas entre las fibras Ia y las neuronas motoras extensoras (**MN**); (**2**) conexiones disinápticas entre las fibras Ia e Ib que son funcionales durante la fase de expansión, y (**3**) una vía excitadora polisináptica en las interneuronas extensoras del acelerador de patrón central. Estas vías incrementan el nivel de actividad en las neuronas motoras extensoras durante la fase de postura y mantienen la actividad extensora cuando los músculos extensores soportan la carga del peso corporal.

Además de regular la transición entre las fases de postura y balanceo, la retroalimentación propioceptiva procedente de los husos musculares y de los órganos tendinosos de Golgi contribuye significativamente a la generación de actividad en brotes en las neuronas motoras extensoras. La reducción de la retroalimentación procedente de estas aferentes en gatos disminuye el nivel de actividad extensora en más de un 50 %, mientras que en el ser humano hasta el 30 % de la señal excitadora que alcanzan las neuronas motoras extensoras del tobillo procede de las aferentes Ia de los músculos extensores.

Al menos, tres vías excitadoras transmiten la información desde las fibras sensitivas extensoras hasta las neuronas motoras extensoras: 1) una vía monosináptica procedente de las fibras Ia; 2) una vía disináptica procedente de las fibras Ia y Ib, y 3) una vía polisináptica procedente de las fibras Ia y Ib (Fig. 37-9B). La vía polisináptica incluye el semicentro de generador de ritmo central de manera que, además del regular el nivel de la actividad extensora, esta vía también controla la duración de la fase de postura. La vía excitadora disináptica permanece activa solamente durante la extensión (posiblemente por la señal excitadora que alcanza las interneuronas en esta vía y que procede del semicentro extensor). La regulación continua del nivel de actividad extensora por la retroalimentación propioceptiva permite supuestamente el ajuste automático de la fuerza y la longitud de los músculos extensores frente a la carga y descarga inesperadas de la pierna.

Las aferencias sensitivas procedentes de la piel permiten que la marcha refleja se adapte a obstáculos inesperados

Los exteroceptores de la piel tienen una poderosa influencia en el generador de patrón central para la ambu-

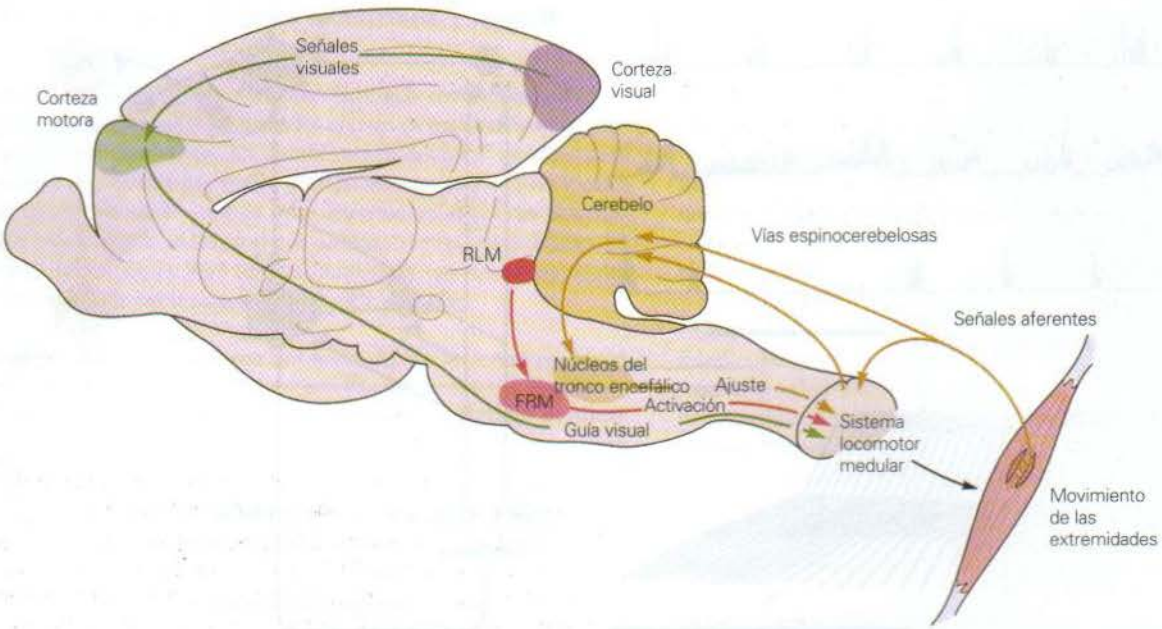


Figura 37-10. Las señales descendentes procedentes del tronco encefálico y de la corteza motora inician la locomoción y adaptan los movimientos de la marcha refleja a las necesidades inmediatas del animal. El sistema locomotor medular es activado por señales procedentes de la región locomotriz mesencefálica (RLM) difundidas a través de neuronas en la formación reticular medial (FRM) (véase la Fig. 37-11). El cerebelo recibe las señales a través de las vías espinocerebelosas procedentes de los receptores periféricos y los generadores del patrón central medular y ajusta el patrón locomotor a través de los núcleos del tronco encefálico. La modificación de la marcha refleja por las señales visuales está mediada a través de la corteza motora.

lación. Una función importante de estos receptores es la detección de los obstáculos externos y el ajuste de los movimientos de marcha refleja para evitarlos. Un ejemplo bien estudiado es la reacción correctora frente al tropiezo en los gatos. Un estímulo mecánico leve aplicado en la parte dorsal de la pata durante la fase de balanceo produce excitación de las neuronas motoras flexoras e inhibición de las neuronas motoras extensoras, provocando una flexión rápida de la pata en dirección de alejamiento respecto al estímulo y la elevación del miembro en el intento de esquivar el objeto. Debido a que esta respuesta correctora se observa fácilmente en los gatos medulotomizados, debe estar producida en gran medida por circuitos contenidos en su totalidad en la médula espinal.

Una de las características interesantes de la reacción correctora frente al tropiezo es que los movimientos de flexión correctores se producen sólo cuando la pata es estimulada durante la fase de balanceo. Un estímulo idéntico aplicado durante la fase de postura produce la respuesta opuesta: excitación de los músculos extensores que refuerza la actividad extensora progresiva. Esta acción extensora es apropiada; si se produjera un reflejo de flexión, el animal podría caerse debido a que su peso corporal está soportado por el miembro en cuestión. Éste es un ejemplo de reflejo inverso dependiente de fase: el mismo estímulo excita un grupo de neuronas motoras durante una de las fases de la locomoción y excita las neuronas motoras antagonistas durante otra fase.

Las vías descendentes son necesarias para el inicio y el control adaptativo de la ambulación

Aunque el patrón motor básico para la marcha refleja se genera en la médula espinal, el control fino de los movimientos de la marcha refleja implica numerosas regiones cerebrales como la corteza motora, el cerebelo y diferentes zonas del tronco encefálico. Los registros tomados en neuronas de todas estas regiones han demostrado que muchas presentan actividad rítmica durante la actividad locomotriz y, por tanto, están implicadas de alguna manera en la producción del patrón motor normal. Sin embargo, cada región parece desempeñar un papel diferente en la regulación de la función locomotriz.

En términos generales, la regulación supraespinal de la marcha refleja se puede dividir en tres sistemas funcionales. Uno activa el sistema locomotor medular y controla la velocidad global de la locomoción, otro refina el patrón motor en respuesta a las señales de retroalimentación procedentes de los miembros, y el tercero guía el mo-

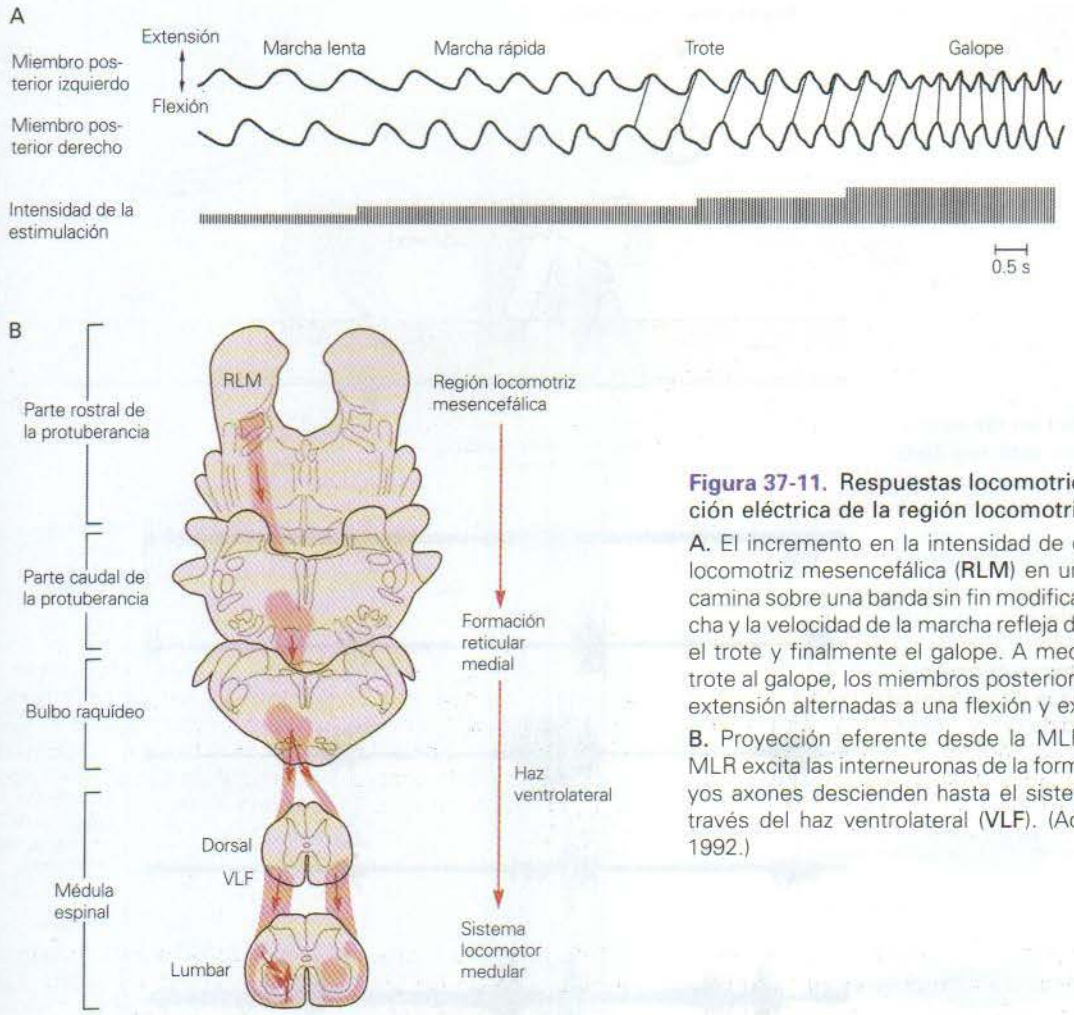


Figura 37-11. Respuestas locomotrices frente a la estimulación eléctrica de la región locomotriz mesencefálica.

A. El incremento en la intensidad de estimulación de la región locomotriz mesencefálica (**RLM**) en un gato descerebrado que camina sobre una banda sin fin modifica progresivamente la marcha y la velocidad de la marcha refleja desde un ritmo lento hasta el trote y finalmente el galope. A medida que el gato pasa del trote al galope, los miembros posteriores pasan de una flexión y extensión alternadas a una flexión y extensión simultáneas.

B. Proyección eferente desde la MLR. La estimulación de la MLR excita las interneuronas de la formación reticular medial cuyos axones descienden hasta el sistema locomotor medular a través del haz ventrolateral (**VLF**). (Adaptado de Mori y cols., 1992.)

vimiento del miembro en respuesta a aferencias visuales (Fig. 37-10).

Las vías descendentes procedentes del tronco encefálico inician la ambulación y controlan su velocidad

En sus estudios básicos de gatos descerebrados, Mark Shik, Fidor Severin y Grigori Orlovsky demostraron que la estimulación eléctrica tónica de la región locomotriz mesencefálica inicia la marcha refleja cuando los animales están colocados en una banda sin fin de movimiento libre. El ritmo del patrón locomotor no está relacionado con el patrón de la estimulación eléctrica sino que depende únicamente de su intensidad. La estimulación débil produce una marcha con ambulación que aumenta de velocidad a medida que se incrementa la intensidad del estímulo; el estímulo cada vez mayor origina trote y finalmente a galope (Fig. 37-11A). Por tanto, una señal de control relativamente simple procedente del tronco encefálico, y regulada solamente en intensidad, no sólo inicia la locomoción sino que también controla la velocidad global de la ambulación.

Es especialmente interesante destacar que las modificaciones en la marcha se asocian a cambios en la coordinación entre los miembros posteriores: una relación desfasada entre los miembros posteriores izquierdo y derecho durante la ambulación se transforma en una relación acompasada durante el galope. Estos cambios en la coordinación entre los miembros están producidos probablemente por circuitos locales de la médula espinal debido a que también se pueden observar en gatos medulotomizados que caminan sobre una banda sin fin motorizada, a medida que se aumenta la velocidad de la propia cinta.

Además de la región locomotriz mesencefálica, otras regiones motoras del cerebro, como una región motora subtalámica y una región locomotriz pontina, pueden generar locomoción cuando son estimuladas experimentalmente. Todavía no sabemos de qué manera estas diferentes regiones del tronco encefálico interaccionan en el control normal de la locomoción.

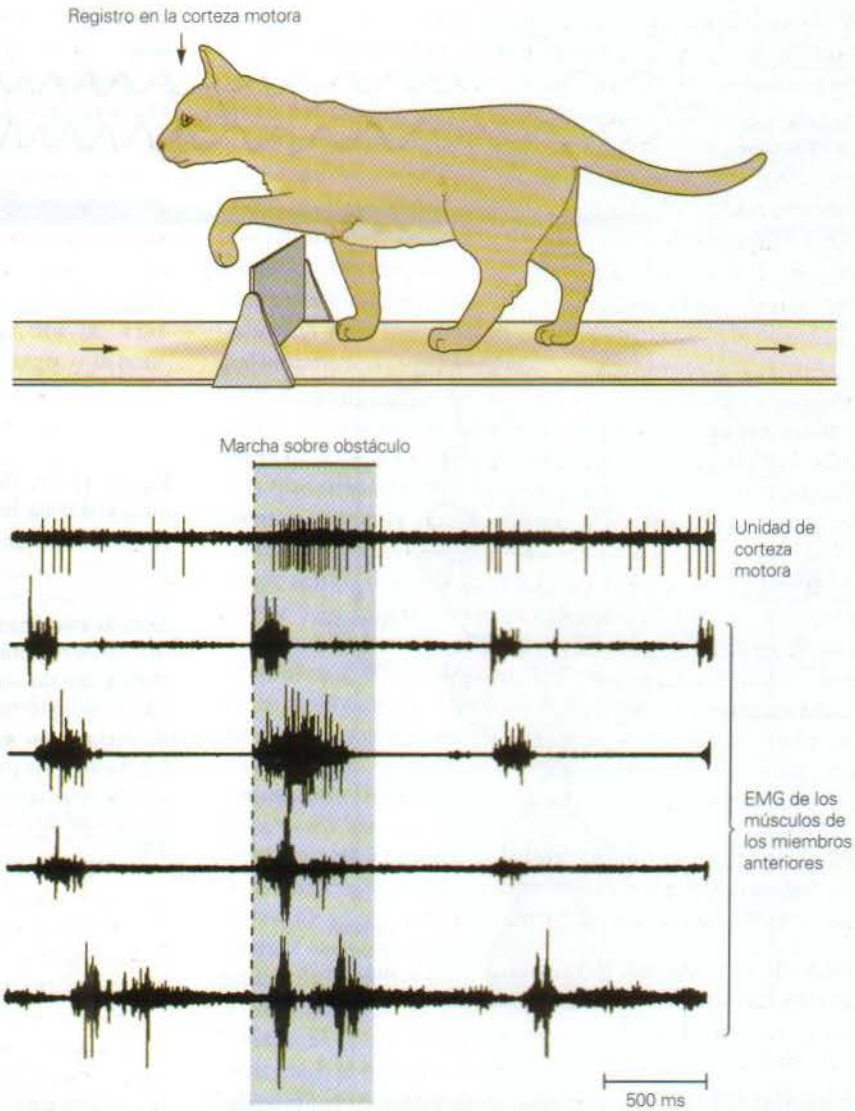


Figura 37-12. La actividad en las neuronas de la corteza motora está regulada por señales del sistema visual que permiten la adaptación de los movimientos de marcha refleja. Cuando un gato normal marcha sobre objetos fijados a la banda sin fin, las neuronas de la corteza motora aumentan su actividad. Este incremento de la actividad cortical se acompaña de un aumento de actividad en los electromiogramas (EMG) de los músculos de los miembros anteriores. (Adaptado de Drew, 1988).

Las señales descendentes que inician la locomoción se transmiten a través de la vía reticuloespinal

¿De qué manera las señales procedentes de las regiones locomotrices del tronco encefálico se transmiten a las redes de generación de patrones en la médula espinal? Como la aplicación de fármacos adrenérgicos a menudo es suficiente para iniciar la marcha refleja en los animales medulotomizados agudos, una primera hipótesis fue que la iniciación y mantenimiento de la actividad locomotriz dependía de la actividad de la vía noradrenérgica descendente procedente del locus ceruleus o de la actividad de la vía serotoninérgica descendente procedente del núcleo del rafe.

Sin embargo, ninguna de estas dos vías aminérgicas es esencial para la locomoción debido a que la actividad locomotriz se puede provocar tras la disminución de estas aminas. El punto de vista actual es que las aminas biógenas regulan la magnitud y la evolución temporal de la actividad neuronal motora en las redes locomotrices de la médula espinal. Por tanto, mientras que los fármacos adrenérgicos pueden iniciar los movimientos de la marcha refleja en la preparación medular, los sistemas aminérgicos pueden no establecer esta función en animales intactos.

Si los sistemas aminérgicos no inician la locomoción, ¿cuáles son las señales descendentes necesarias para la iniciación de la actividad locomotriz? Los datos necesarios para responder a esta pregunta se han obtenido en estudios sobre el inicio de la actividad locomotriz en la rata recién nacida y en la lamprea. En ambos animales, la administración de agonistas del receptor del glutamato inicia la actividad locomotriz. Recientemente, se ha observado un fenómeno similar en el gato. En los gatos descerebrados, la administración de agonistas que se unen a los receptores del glutamato de tipo NMDA en la médu-

la espinal inicia la locomoción, mientras que la aplicación de antagonistas del receptor glutamato impide el inicio de la actividad locomotriz cuando es estimulada la región locomotriz mesencefálica. Estas observaciones sugieren que las vías glutaminérgicas descendentes están implicadas en la iniciación de la actividad locomotriz.

Se ha dedicado un esfuerzo de investigación considerable a la identificación del origen y la localización de las vías implicadas en la iniciación de la actividad locomotriz. Los axones de las neuronas que permanecen en los núcleos próximos a la región locomotriz mesencefálica no descienden directamente a la médula espinal y, por tanto, no activan de manera directa los generadores de patrón central. En vez de ello, las neuronas de la formación reticular bulbar, cuyos axones descienden hasta la región ventrolateral de la médula espinal, se consideran elementos importantes en la iniciación de la actividad locomotriz (Fig. 37-11B). Estas neuronas son excitadas por la estimulación de la región locomotriz mesencefálica, y la sección de sus axones en el cordón ventrolateral de la médula espinal impide la estimulación de la región locomotriz mesencefálica y el inicio de la actividad locomotriz. Por tanto, las pruebas que existen en la actualidad indican que las señales que activan la locomoción y controlan su velocidad se transmiten hasta la médula espinal por neuronas glutaminérgicas cuyos axones discurren por el haz reticuloespinal.

La corteza motora está implicada en el control de los movimientos precisos de la marcha refleja en la ambulación guiada visualmente

Durante la ambulación normal, a menudo nos guiamos utilizando señales visuales. La corteza motora es esencial para esta coordinación visual-motora. Las lesiones experimentales en la corteza motora no impiden la ambulación en los animales siempre que se realice sobre un suelo plano o incluso ligeramente inclinado. Sin embargo, suelen alterar gravemente las tareas que requieren gran coordinación visual-motora, como la ambulación sobre los escalones de una escalera horizontal, la marcha refleja sobre una serie de barreras y la marcha refleja sobre objetos colocados en una banda sin fin. Esta «ambulación con destreza» está asociada a una regulación considerable de la actividad de un elevado número de neuronas en la corteza motora (Fig. 37-12). Como muchas de estas neuronas se proyectan directamente en la médula espinal, pueden regular la actividad de interneuronas que forman parte del (o están influidos por el) generador de patrón central para la locomoción.

El cerebelo ajusta de manera fina el patrón locomotor mediante la regulación de la evolución temporal y la intensidad de las señales descendentes

La lesión del cerebelo causa importantes alteraciones en los movimientos locomotores, como variaciones anómalas en la velocidad y el alcance de los movimientos de diferentes articulaciones en cada miembro, así como un acoplamiento anómalo entre la marcha refleja de los diferentes miembros. En conjunto, estos síntomas se denominan ataxia (véase el Capítulo 42). La marcha atáxica se parece a la que presenta la persona que ha bebido alcohol en exceso. Como la marcha atáxica es evidente en los pacientes que presentan lesiones cerebelosas incluso cuando caminan sobre una superficie plana y lisa, podemos concluir que el cerebelo está implicado en la regulación de todos los movimientos de la marcha refleja.

El cerebelo recibe información de los movimientos reales de la marcha y del estado de la red medular de generación de ritmo a través de dos vías ascendentes. Por lo que se refiere a los miembros posteriores del gato, estas vías son los haces cerebelosos dorsal y ventral. Las neuronas del haz dorsal son intensamente activadas por numerosos propioceptores de los miembros posteriores y, por tanto aportan información detallada al cerebelo en relación con el estado biomecánico de los propios miembros posteriores. Por el contrario, las neuronas del haz ventral son activadas principalmente por interneuronas del generador de patrón central, aportando de esta manera al cerebelo información relativa al estado de la red locomotriz espinal.

Se considera que el cerebelo compara los movimientos *reales* de las piernas (o miembros posteriores) (señales propioceptivas en el haz espinocerebeloso dorsal) con los movimientos *de intención* (información sobre el generador de patrón central transportada por el haz espinocerebeloso ventral) y calcula las señales correctoras que son entonces enviadas a diferentes núcleos del tronco encefálico (véase la Fig. 37-10). Por tanto, el cerebelo puede ajustar el patrón locomotor cuando los movimientos de la marcha refleja se apartan de manera inesperada de los movimientos de intención. Los núcleos del tronco encefálico influidos por el cerebelo durante la marcha son el núcleo vestibular, el núcleo rojo y los núcleos de la formación reticular bulbar. Las eferencias cerebelosas a los núcleos vesiculares pueden estar implicadas en la integración de información propioceptiva procedente de los miembros posteriores con las señales vestibulares, para el control del equilibrio.

La ambulación del ser humano puede implicar la existencia de generadores medulares de patrón

A diferencia de los gatos medulotomizados y de otros cuadrúpedos, el ser humano con una lesión medular que causa una sección completa de la médula espinal no suele ser capaz de caminar espontáneamente. No obstante, algunas observaciones realizadas en pacientes con lesión de la médula espinal son similares a los hallazgos obtenidos en gatos medulotomizados.

En un caso sorprendente que se ha publicado recientemente, una persona con sección casi completa de la médula espinal mostró movimientos rítmicos espontáneos e incon-

trolables en las piernas al extender las caderas. Este hallazgo es muy parecido a la observación de que la extensión de la cadera en los gatos medulotomizados crónicos a menudo provoca movimientos rítmicos de marcha refleja. En otro estudio, se observó que una sustancia que influye en las aminas biógenas (clonidina) mejoraba la marcha refleja sobre banda sin fin en unos pocos pacientes con lesión medular grave, al igual que en los gatos medulotomizados.

En estudios sobre el desarrollo se han obtenido datos convincentes de la existencia de redes medulares de generación de ritmo en el ser humano. El lactante presenta movimientos rítmicos de marcha refleja inmediatamente después del nacimiento si se le mantiene de pie y se le desplaza sobre una superficie horizontal. Este dato sugiere con claridad que algunos de los circuitos neuronales básicos para la locomoción se establecen genéticamente. Estos circuitos deben estar localizados en el tronco encefálico o por debajo del mismo (posiblemente, en su totalidad en la médula espinal) debido a que la marcha refleja se ha observado en lactantes con anencefalia.

Estos circuitos básicos parecen estar bajo control medular mediante dos mecanismos durante el primer año de vida, dado que la marcha refleja automática se transforma en ambulación funcionante. En primer lugar, el lactante desarrolla la capacidad para controlar voluntariamente la locomoción. Por lo que sabemos acerca de los mecanismos neuronales en el gato, esta capacidad podría depender del desarrollo de vías reticuloespinales y de regiones de activación de neuronas reticuloespinales (como la región locomotriz mesencefálica). En segundo lugar, el patrón de marcha refleja se desarrolla gradualmente desde un patrón primitivo de flexión-extensión que genera poca propulsión efectiva al patrón maduro complejo. De nuevo, y según datos obtenidos en gatos, es posible que esta adaptación sea el resultado de la maduración de sistemas descendentes que se originan en la corteza motora y en núcleos del tronco encefálico, regulados por el cerebelo.

Por tanto, podemos concluir que la marcha del ser humano descansa en los mismos principios generales de organización neuronal que la de otros mamíferos: las redes oscilatorias intrínsecas son activadas y reguladas por otras estructuras cerebrales y por señales aferentes. No obstante, la locomoción del ser humano difiere de la de la mayor parte de los animales en que es bípeda, lo que conlleva demandas significativamente mayores sobre los sistemas descendentes que controlan el equilibrio durante la ambulación. En efecto, algunos investigadores piensan que lo que permite al lactante empezar a caminar de manera independiente al final de su primer año de vida no es necesariamente la maduración del patrón de marcha refleja sino la maduración del sistema que permite un control adecuado del equilibrio. Esto contrasta, por ejemplo, con el caballo, que puede permanecer de pie y caminar al cabo de pocas horas de nacer. Por tanto, es probable que las redes medulares que contribuyen a la locomoción en el ser humano tengan una dependencia de centros supraespinales mayor que en el caso de los animales cuadrúpedos. Esta dependencia puede explicar en parte las observaciones relativamente escasas de movimientos espontáneos de marcha refleja en personas con lesión de la médula espinal.

Resumen

En los mamíferos, la locomoción conlleva normalmente movimientos rítmicos del cuerpo y de uno o más miembros. Estos movimientos dependen de la regulación precisa de la evolución temporal y de la fuerza de contracción en numerosos músculos. Diversos circuitos neuronales centrales, conocidos como generadores de patrón central, pueden generar el patrón motor básico para la locomoción incluso sin retroalimentación aferente procedente de receptores periféricos. Hasta el momento se han analizado numerosos generadores de patrón central a nivel celular, y sabemos que en estas redes locales está implicada una amplia gama de factores celulares, sinápticos y de red. Los generadores de patrón central son extremadamente flexibles. Sus propiedades celulares y sinápticas pueden ser modificadas por señales químicas, y su funcionamiento depende de la manera con que son activados y del patrón de señales aferentes que reciben.

La investigación actual sobre la locomoción en los mamíferos se inició en el decenio de los años 60, cuando se introdujeron dos preparaciones animales experimentales muy importantes. En el animal descerebrado, la marcha refleja se puede iniciar mediante estimulación eléctrica en un punto del tronco cefálico (la región locomotriz mesencefálica). En el animal medulotomizado, la actividad locomotriz generada a nivel central puede provocarse después de la administración de L-DOPA y nialamida. Las investigaciones en las que se han utilizado ambos tipos de animal han confirmado y extendido las observaciones fundamentales realizadas a principios de siglo, es decir, que el ritmo básico para la locomoción se genera a nivel central en redes medulares, que la transición desde la fase de postura a la fase de balanceo está regulada por señales aferentes procedentes de los músculos flexores y extensores de los miembros posteriores, y que las señales descendentes procedentes del cerebro regulan la intensidad de la locomoción y modifican los movimientos de la marcha refleja según el terreno de el que el animal camina.

En estudios recientes de personas con lesión de la médula espinal y de lactantes normales se ha observado que muchas de las características básicas del control nervioso de la ambulación humana bípeda son similares a las de la locomoción del animal cuadrúpedo.

Keir Pearson
James Gordon

Lecturas seleccionadas

Getting PA. 1989. Emerging principles governing the operation of neural circuits. Annu Rev Neurosci 12:185-204.

Grillner S. 1981. Control of locomotion in bipeds, tetrapods and fish. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology.* Sect. 1, *The Nervous System.* Vol. 2, *Motor Control,* pp. 1179-1236. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Marder E, Calabrese R. 1996. Principles of rhythmic motor pattern generation. Physiol Rev 76:687-717.

Pearson KG. 1993. Common principles of motor control in vertebrates and invertebrates. Annu Rev Neurosci 16:265-297.

Pearson KG. 1995. Proprioceptive regulation of locomotion. Curr Opin Neurobiol 5:786-791.

Referencias

Belanger M, Drew T, Provencher J, Rossignol S. 1996. A comparison of treadmill locomotion in adult cats before and after spinal transection. J Neurophysiol 76:471491.

Calancie B, Needham-Shropshire B, Jacobs P, Willer K, Zych G, Green BA. 1994. Involuntary stepping after chronic spinal cord injury: evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. Brain 117:1143-1159.

Cazalets J-R, Borde M, Clarac F. 1995. Localization and organization of the central pattern generator for hindlimb locomotion in newborn rat. J Neurosci 15:4943-4951.

Douglas JR, Noga BR, Dai X, Jordan LM. 1993. The effects of intrathecal administration of excitatory amino acid agonists and antagonists on the initiation of locomotion in the adult cat. J Neurosci 13:990-1000.

Drew T. 1988. Motor cortical cell discharge during voluntary gait modification. Brain Res 457:181-187.

Edgerton VR, Grillner S, Sjöström A, Zangger P. 1976. Central generation of locomotion in vertebrates. In: RM Herman, S Grillner, PSG Stein, DG Stuart (eds). *Neural Control of Locomotion,* pp. 439467. New York: Plenum.

Engberg I, Lundberg A. 1969. An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during unrestrained locomotion. Acta Phvsiol Scand 75:614-630.

Forssberg H. 1985. Ontogeny of human locomotor control. I. Infant stepping, supported locomotion and transition to independent locomotion. Exp Brain Res 57:480-493.

Forssberg H. 1979. Stumbling corrective reaction: a phase dependent compensatory reaction during locomotion. J Neurophysiol 42:936-953.

Graham Brown T. 1911. The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. Proc R Soc Lond B Biol Sci 84:308-319.

Graham Brown T. 1914. On the nature of the fundamental activity of the nervous centres; together with an analysis of the conditioning of rhythmic activity in progression, and a theory of the evolution of function in the nervous system. J Physiol (Lond) 48:18-46.

Grillner S, Deliagina T, Ekebuerg , El Manira A, Hill RH, Lansner A, Orlovsky GN, Wallen P. 1995. Neural networks that co-ordinate locomotion and bodv orientation in lamprey. Trends Neurosci 18:270-280.

Grillner S, Wallén P, Dale N, Brodin L, Buchanan J, Hill R. 1987. Transmitters, membrane properties and network circuitry in the control of locomotion in the lamprey. Trends Neurosci 10:34-41.

Grillner S, Zangger I? 1984. The effect of dorsal root transection on the efferent motor pattern in the cat's hindlimb during locomotion. Acta Physiol Scand 120:393-405.

Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, Pearson KG. 1996. Contribution of hindlimb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. J Neurophysiol 75:1126-1137.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A. 1967a. The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurones of flexors and extensors. Acta Phvsiol Scand 70:369-388.

Jankowska E, Jukes MGM, Lund S, Lundberg A. 1967b. The effect of DOPA on the spinal cord. VI. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from flexor reflex afferents. Acta Physiol Scand 70:389-402.

Kriellaars DJ, Brownstone RM, Noga BR, Jordan LM. 1994. Mechanical entrainment of fictive locomotion in the decerebrate cat. J Neurophysiol 71:2074-2086.

Mori S, Matsuyama K, Kohyama J, Kobayashi Y, Takakusaki K. 1992. Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats. Brain Dev 14:S109-S120.

Noga BR, Kriellaars DJ, Jordan LM. 1991. The effect of selective brain stem or spinal cord lesions on treadmill locomotion evoked by stimulation of the mesencephalic or pontomedullary locomotor region. J Neurosci 11:1691-1700.

Perret C, Cabelguen JM. 1980. Main characteristics of the hindlimb locomotor cycle in the decorticate cat with special reference to bifunctional muscles. Brain Res 187:333-352.

Sherrington CS. 1910. Flexor-reflex of the limb, crossed extension reflex, and reflex stepping and standing (cat and dog). J Physiol (Lond) 40:28-121.

Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN. 1966. Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mid-brain. Biophysics 11:756-765.

Thelan E. 1985. Developmental origins of motor coordination: leg movements in human infants. Dev Psychobiol 18:1-22.

Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG. 1995. Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. Exp Brain Res 103:20-30.

38

Movimiento voluntario

El movimiento voluntario está organizado en la corteza

- La corteza motora primaria controla las características más simples del movimiento
- Las áreas corticales premotoras se proyectan en la corteza motora primaria y en la médula espinal
- Cada área motora cortical recibe señales corticales y subcorticales exclusivas
- La organización somatotópica de la corteza motora es plástica
- Los axones corticoespinales influyen en las neuronas motoras medulares mediante conexiones directas e indirectas

La corteza motora primaria ejecuta los movimientos y los adapta a nuevas condiciones

- La actividad de las neuronas individuales de la corteza motora primaria está relacionada con la fuerza muscular
- La dirección del movimiento está codificada por poblaciones de neuronas corticales
- Las neuronas de la corteza motora primaria son activadas directamente por estimulación periférica en condiciones concretas
- El movimiento individual de los dedos está controlado por patrones de actividad en una población de neuronas corticales

Cada área premotora contribuye a aspectos diferentes de la planificación motora

- Las áreas motoras suplementaria y presuplementaria desempeñan un papel importante en las secuencias de aprendizaje de los movimientos
- Las áreas premotoras laterales contribuyen a la selección de la acción y a las transformaciones sensitivomotoras

Los movimientos de alcance y prensión están mediados por canales parietopremotores distintos

Resumen

En los capítulos anteriores hemos visto cómo los circuitos medulares y del tronco encefálico pueden organizar los patrones de movimiento elemental en respuesta a estímulos somatosensitivos, vestibulares y de otro tipo. Sin embargo, estas acciones reflejas son relativamente estereotipadas y el repertorio de movimientos es limitado. En este capítulo veremos cómo las áreas motoras de la corteza cerebral integran información visual, propioceptiva y de otro tipo para producir los movimientos voluntarios más elaborados que requieren planificación.

Los movimientos voluntarios difieren de los movimientos reflejos en varios aspectos importantes. En primer lugar, los movimientos voluntarios se organizan alrededor de la realización de una acción que tiene un objetivo concreto. Por tanto, la selección de las articulaciones y los segmentos corporales que se van a utilizar para un movimiento dado depende del objetivo de ese movimiento, tanto si éste es el de alcanzar un vaso de agua para levantarlo como si es el de devolver el saque en un partido de tenis. Al contrario de la relación estereotipada entre la respuesta y el estímulo, característica de los reflejos, los movimientos voluntarios tienen una respuesta variable frente al mismo estímulo según la tarea que se va a llevar a cabo. En segundo lugar, la eficacia de los movimientos voluntarios mejora con la experiencia y el aprendizaje. Finalmente, a diferencia de los reflejos, los movimientos voluntarios no son simples respuestas a estímulos ambientales sino que pueden ser generados internamente. Los niveles superiores de nuestros sistemas motores pueden por tanto disociar dos aspectos de un estímulo, su contenido de información y su capacidad para iniciar un movimiento. En la corteza cerebral, el contenido de información de un estímulo indica dónde realizar el movimiento o qué hacer, pero la existencia del estímulo puede iniciar realmente el movimiento apropiado o puede no hacerlo. En los reflejos, estos aspectos del estímulo están estrechamente relacionados.

Las áreas motoras de la corteza cerebral están subdivididas en un área motora primaria y en varias áreas pre-

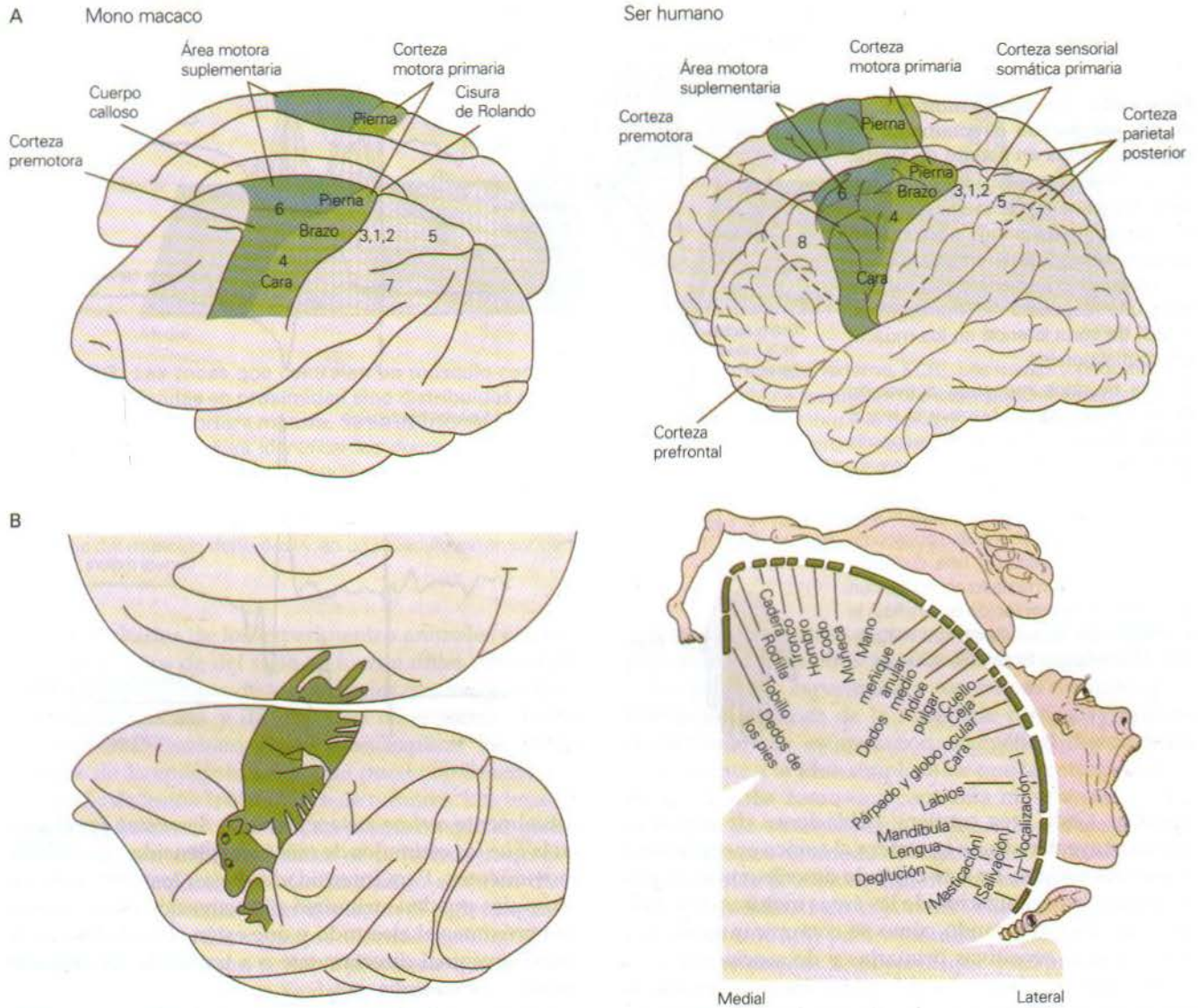


Figura 38-1. Las áreas corticales motoras están organizadas de manera somatotópica.

A. Áreas citoestructurales de Brodmann en el mono y en el ser humano.

B. Comparación de la organización somatotópica de la corteza motora primaria en el mono y en el ser humano. La secuencia de representación de las partes del cuerpo es similar. El área de control del tobillo es medial, mientras que las áreas de control de la cara, la boca y la masticación son laterales. La cara y los dedos tienen una representación mucho mayor en la corteza motora del ser humano debido al mayor grado de control cortical de estas áreas. (Izquierda: tomado de Woolsey, 1958; derecha: adaptado de Penfield y Rasmussen, 1950.)

C. Organización somatotópica de la corteza motora medial y lateral en el mono, con las representaciones del brazo y la pierna. (**ArSi** = surco arqueado, miembro inferior; **ArSs** = cisura arqueada, miembro superior; **CS** = cisura de Rolando; **M1** = corteza motora primaria; **PMd** = área premotora dorsal; **PMv** = área premotora ventral; **PS** = cisura precentral; **SGm** = circunvolución frontal superior, parte medial; **SMA** = área motora suplementaria; **preSMA** = área motora presuplementaria; **SPcS** = cisura precentral superior.) (Tomado de Dum y Strick, 1996.)

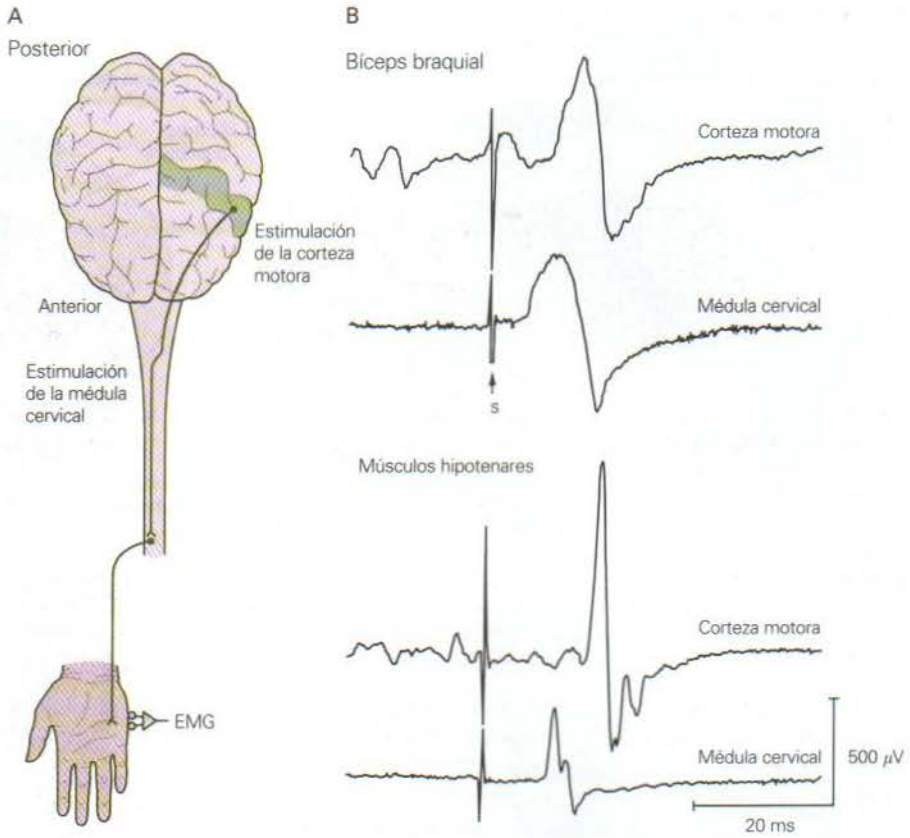


Figura 38-2. La corteza motora puede ser estimulada directamente en seres humanos en estado de alerta.

A. La estimulación magnética de la corteza motora o de la médula cervical produce contracción muscular indolora. La estimulación de la corteza motora activa las fibras corticoespinales y produce una respuesta electromiográfica (EMG) de corta latencia en los músculos contralaterales.

B. Los trazados muestran activación de los músculos del brazo y la mano (bíceps braquial e hipotenar) cuando la estimulación se aplica sobre la corteza o sobre la médula cervical. Los picos aparecen antes en la estimulación cervical debido a que el impulso corticoespinal tiene que recorrer una distancia menor. El punto marcado como **s** es un artefacto de estimulación que refleja la aplicación del pulso de campo magnético. (Tomado de Rothwell, 1994.)

motoras. Cada área contiene poblaciones de neuronas que se proyectan desde la corteza al tronco encefálico y a la médula espinal. En este capítulo describiremos en primer lugar la organización de las áreas motoras de la corteza cerebral mostrando cómo se comunican entre sí y con las áreas sensitivas primarias y de asociación. Después, veremos cómo estas diferentes áreas motoras controlan los aspectos simples y complejos del movimiento.

El movimiento voluntario está organizado en la corteza

La corteza motora primaria controla las características más simples del movimiento

El descubrimiento en 1870 de que la estimulación eléctrica de diferentes partes del lóbulo frontal produce movimientos en los músculos del lado opuesto del cuerpo tuvo una repercusión muy importante en el pensamiento neurológico. A principios del siglo XX, la estimulación eléctrica se utilizaba para identificar los efectos motores específicos de puntos concretos del lóbulo frontal en diferentes especies, como los primates y los seres humanos, y los *mapas motores* resultantes se correlacionaron con las observaciones anatómicas y clínicas de los efectos de las lesiones locales. La circunvolución precentral contralateral (área 4 de Brodmann), la región denominada actualmente *corteza motora primaria*, demostró ser el área en la que los estímulos de más baja intensidad generaban movimientos. Para intensidades bajas, los efectos de los estímulos pueden atribuirse a la activación de las neuronas próximas al electrodo y que están conectadas con la médula espinal directamente o a través de un pequeño número de sinapsis.

Los mapas motores obtenidos mediante estos experimentos muestran una disposición ordenada de las áreas de control para la cara, los dedos, la mano, el brazo, el tronco, la pierna y el pie, a lo largo de la circunvolución. Sin embargo, los dedos, las manos y la cara —que se utilizan en tareas que requieren una gran precisión y un control muy fino— tienen representaciones desproporcionadamente grandes en las áreas motoras de la corteza (Fig. 38-1), de la misma forma que las señales aferentes procedentes de regiones del cuerpo que desempeñan un papel importante en la percepción son predominantes en las áreas sensitivas de la corteza. De manera congruente con la organización somatotópica global, las lesiones en la representación del brazo producen degeneración de las fibras mielínicas en la médula cervical, mientras que las lesiones en la zona de representación de la pierna causan degeneración en la médula espinal lumbar. Estos axones se originan en grandes neuronas piramidales especializadas localizadas en la capa V y denominadas células de Betz en honor a su descubridor.

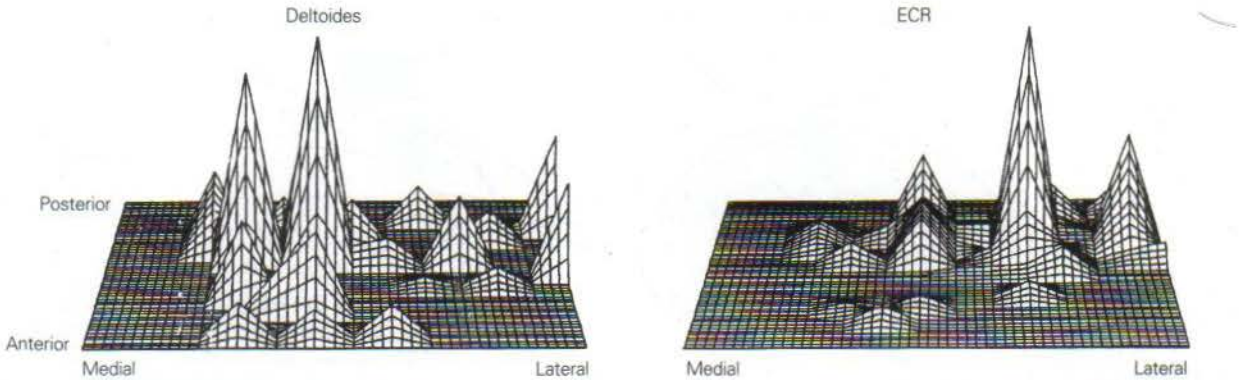


Figura 38-3. Las zonas que controlan un músculo concreto no están localizadas en proximidad sino distribuidas en una amplia zona de la corteza motora. Se ha utilizado la microestimulación intracortical para identificar los puntos de la corteza motora primaria del mono en los que la estimulación de bajo umbral provoca actividad electromiográfica (lo que indica conexiones monosinápticas) en un músculo abductor del hombro (cabeza media del músculo deltoides) y en un músculo extensor de la muñeca (primer radial externo, **ECR**). Los mapas topográficos de las zonas identificadas revelan una superposición entre las representaciones del hombro y la muñeca. Los mapas se elaboraron según el inverso del umbral (1/umbral) en microamperios, de manera que los picos representan aproximadamente 1/3 μA y los valles 1/40 μA. (Tomado de Humphrey DR, Tanji J, 1991. En: DR Humphrey, HJ Freund (eds.). *Motor control: Concepts and Issues*, pp 413-443, New York: Wiley.)

Los resultados de los experimentos animales efectuados a principios de del siglo XX fueron útiles para explicar los signos clínicos de los pacientes con lesiones traumáticas, vasculares y de otro tipo en el lóbulo frontal contralateral. También permitieron explicar los signos clínicos de la epilepsia focal, que puede aparecer como resultado de lesión traumática o de tumores. Los bruscos movimientos rítmicos de flexión-extensión que se observan en las convulsiones focales se parecen a los movimientos producidos por la estimulación eléctrica de la corteza motora primaria. En efecto, en el siglo XIX, antes de que existieran los registros electroencefalográficos, John Hughlings Jackson ya había propuesto que la actividad epiléptica convulsiva se debía a incrementos paroxísticos en la actividad neuronal local de una zona limitada de la corteza cerebral que se correspondía con la corteza motora primaria. Las convulsiones focales se suelen iniciar en los dedos y se dirigen proximalmente a lo largo del miembro a medida que el foco de descarga se desplaza desde el área de la mano hasta zonas adyacentes que controlan músculos más proximales. Clínicamente, este efecto se conoce como *marcha jacksoniana*.

Durante el último decenio ha sido posible estimular áreas corticales motoras en seres humanos que permanecían alerta mediante la inducción de campos eléctricos en el cerebro utilizando campos magnéticos rápidamente alternativos producidos por espirales de alambre colocadas en el cuero cabelludo. Las respuestas de los músculos (p. ej., de la mano) se registran mediante electrodos de superficie. Los potenciales de acción motores son grandes y presentan una latencia corta, en congruencia con el hecho de que son conducidos por fibras corticoespinales (Fig. 38-2). La estimulación magnética se puede utilizar para elaborar el mapa de la representación corporal en la corteza motora primaria o para alterar el procesamiento en otras áreas motoras corticales.

Los primeros experimentos con mapas corticales y estimulación eléctrica de la superficie cortical (y más recientemente con estimulación magnética) dieron lugar inicialmente a la idea simplista de que la corteza motora primaria actúa como una centralita masiva con control central de las acciones de músculos individuales o de pequeños grupos de músculos adyacentes. Sin embargo, en estudios más detallados con microelectrodos insertados en la profundidad de la corteza (microestimulación intracortical o ICMS) para estimular pequeños grupos de neuronas eferentes se observa que este punto de vista simplista es incorrecto. Así como los estímulos más débiles pueden inducir la contracción de músculos individuales, estos mismos músculos se activan de manera invariable por la estimulación de otros puntos suplementarios, lo que indica que las neuronas de diversas localizaciones corticales proyectan sus axones hacia el mismo objetivo (Fig. 38-3).

Además, la mayor parte de los estímulos activan varios músculos, y no es frecuente que los músculos se activen de manera individual. Estos hallazgos han sido corroborados por experimentos anatómicos y fisiológicos recientes en los que se demuestra que las distribuciones terminales de los axones corticoespinales individuales se distribuyen en las neuronas motoras que inervan más de un músculo. En vez de una simple centralita de representaciones musculares, los mapas detallados de la corteza motora del mono sugieren una organización concéntrica: las zonas que influyen en los músculos más distales están contenidas en el centro de un área mayor que contiene las zonas que también influyen en músculos más proximales, mientras que las zonas del anillo pe-

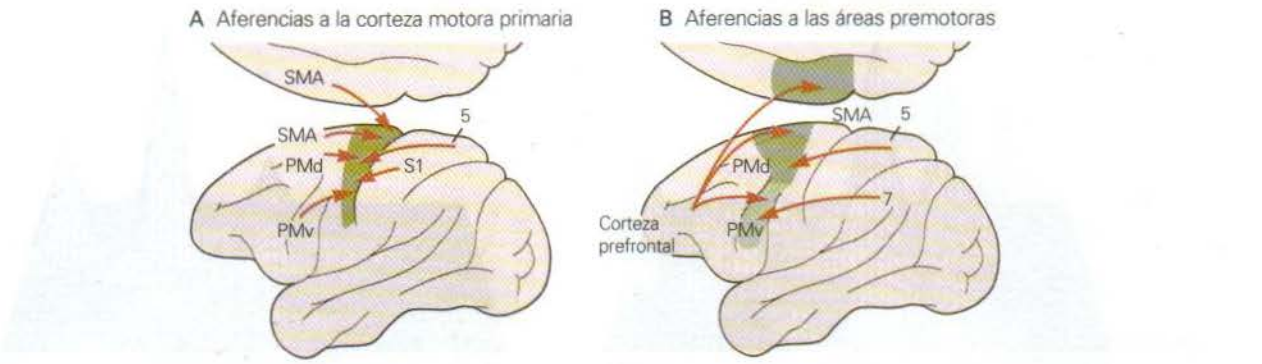


Figura 38-4. Principales aferencias a la corteza motora en el mono.

A. Las principales aferencias a la corteza motora primaria. (**PMd** = área premotora dorsal; **PMv** = área premotora ventral; **S1** = corteza sensitiva primaria; **SMA** = área motora suplementaria.)

B. Principales aferencias a las áreas premotoras. Las densas interconexiones que existen entre las áreas premotoras no se recogen en el esquema.

riférico que rodea esta área central influyen sólo en los músculos proximales. Una aplicación de esta redundancia en la representación muscular es que las aferencias a la corteza motora procedentes de otras áreas corticales pueden combinar músculos proximales y distales en las distintas maneras para llevar a cabo diferentes tareas.

Las áreas corticales premotoras se proyectan en la corteza motora primaria y en la médula espinal

A finales del decenio de los años 30 se descubrió que los movimientos también pueden ser provocados por la estimulación eléctrica directa de las *áreas premotoras*, área 6 de Brodmann, aunque la intensidad de estimulación necesaria para producir el movimiento es mayor aquí que en la corteza motora primaria. El área 6 de Brodmann es anterior a la circunvolución precentral, en las superficies lateral y medial de la corteza. De la misma manera que la corteza motora primaria, las áreas premotoras contienen neuronas piramidales (eferentes) en la capa V que se proyectan hasta la médula espinal, aunque sus cuerpos celulares son más pequeños que los de las neuronas localizadas en la corteza motora primaria.

En estudios anatómicos recientes se ha observado que en los primates existen cuatro áreas premotoras principales, dos en la parte lateral de la convexidad y dos en la parte medial de la convexidad. Las dos situadas en la convexidad lateral son las *áreas premotoras ventral* y *lateral dorsal*. Las dos localizadas en la parte medial del hemisferio son el *área motora suplementaria* y el *área motora supracallosa*, situadas en los márgenes del surco supracalloso. En el ser humano existen áreas premotoras similares, pero las diferencias en el tamaño y en los patrones de localización en el surco hacen difícil identificar con precisión las áreas homólogas.

En cada área motora se pueden definir mapas motores de la cara y las extremidades (Fig. 38-1C). Sin embargo, a diferencia de la corteza motora primaria en la que la estimulación induce normalmente movimientos simples de articulaciones aisladas, la estimulación de las áreas premotoras suele generar movimientos más complejos que implican a múltiples articulaciones y que son similares a los movimientos coordinados naturales de hacer un gesto con la mano o alcanzar un objeto con ella. La estimulación de las partes mediales del área 6, el área motora suplementaria, puede generar movimientos bilaterales, lo que sugiere que este área desempeña un papel en los movimientos de coordinación en ambos lados del cuerpo.

Todas las áreas premotoras se proyectan en la corteza motora primaria y en la médula espinal, aunque es menor el número de proyecciones desde las áreas premotoras a la médula espinal que a la corteza motora primaria. En la médula espinal existe una superposición de las áreas de terminación de las proyecciones premotoras y motoras primarias. Por ejemplo, los axones corticoespinales de las neuronas en el área motora suplementaria finalizan en los núcleos motores que inervan los músculos de los dedos y de las manos, de la misma manera que los axones de las neuronas localizadas en el área de la mano de la corteza motora primaria. Las proyecciones corticoespinales procedentes del área premotora dorsal terminan principalmente en los núcleos motores que inervan la musculatura proximal de los miembros. La existencia de estas conexiones monosinápticas directas sugiere que las neuronas premotoras pueden controlar los movimientos de la mano independientemente de la corteza motora primaria.

Cada área motora cortical recibe señales corticales y subcorticales exclusivas

La corteza motora primaria reciben aferencias organizadas somatotópicamente y procedentes directamente de dos orígenes. En primer lugar, recibe señales aferentes de la corteza somatosensitiva primaria (áreas 1, 2 y 3). Esto significa que, de la misma forma que las neuronas de la corteza somatosensitiva, las neuronas de la corteza

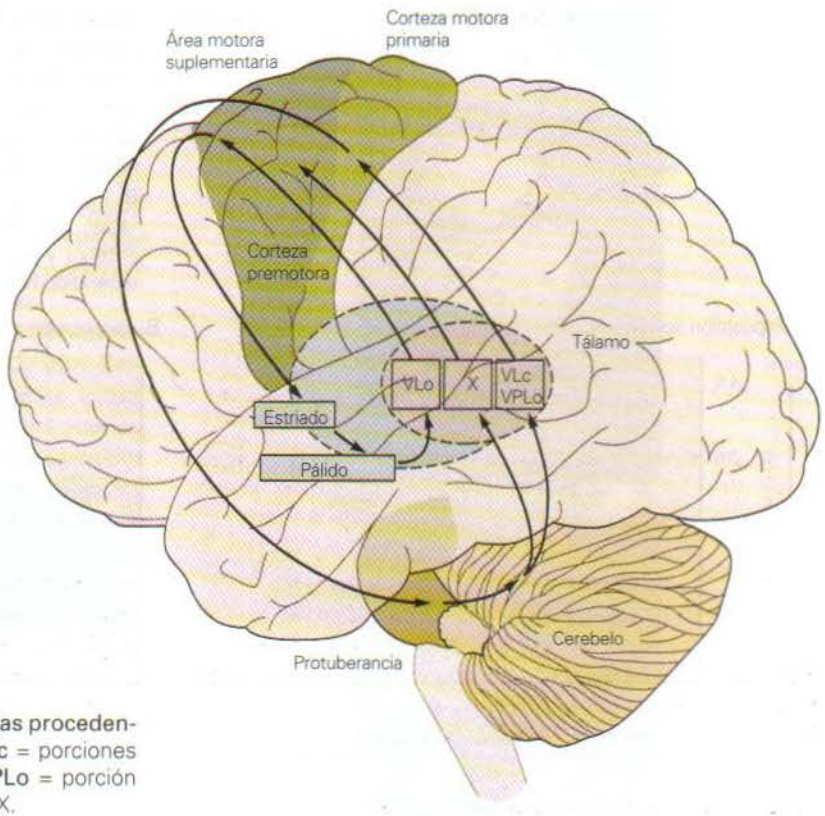


Figura 38-5. La corteza motora reciben aferencias procedentes del cerebelo a través del tálamo. VLo y VLc = porciones oral (rostral) y caudal del núcleo ventrolateral; VPLo = porción oral del núcleo posterolateral ventral; X = núcleo X.

motora presentan campos receptivos en la periferia. Por ejemplo, algunas neuronas de la corteza motora reciben aferencias propioceptivas de los músculos sobre los que se proyectan, y muchas neuronas de la región de la mano en el mapa motor responden a estímulos táctiles aplicados sobre regiones específicas de los dedos y las palmas. Estos denominados circuitos *transcorticales* se exponen más adelante. En segundo lugar, la corteza motora primaria recibe aferencias procedentes del área parietal posterior 5. Las áreas parietales posteriores 5 y 7 están implicadas en la integración de múltiples modalidades sensitivas para la planificación motora (Fig. 38-4A).

Las áreas premotoras reciben aferencias importantes procedentes de las áreas 5 y 7, así como del área 46 en la corteza prefrontal (Fig. 38-4B). Cada área premotora presenta su propio patrón de aferencias procedentes de diferentes lugares en las áreas 5 y 7. El área 46 se proyecta principalmente en el área premotora ventral y es importante en la memoria activa; se supone que almacena información relativa a la localización de los objetos en el espacio sólo durante el tiempo suficiente para guiar un movimiento. También existen conexiones densas entre las propias áreas premotoras. Se considera que estas conexiones permiten que la memoria activa influya en aspectos específicos de la planificación motora que están mediados por las diferentes subregiones premotoras.

Las áreas premotoras y la corteza motora primaria también reciben señales aferentes procedentes de los ganglios basales y del cerebelo a través de grupos diferentes de núcleos localizados en el tálamo ventrolateral (Fig. 38-5).

Una característica importante de la relación existente entre las áreas corticales y las estructuras subcorticales es la naturaleza recíproca de sus conexiones. Cada área motora cortical parece presentar un patrón exclusivo de aferencias corticales y subcorticales. Por tanto, existen muchas asas córtico-subcorticales de manera que cada una de ellas hace una contribución diferente a un comportamiento motor (Capítulo 43).

La organización somatotópica de la corteza motora es plástica

La organización somatotópica de la corteza motora no es fija sino que puede modificarse durante el aprendizaje motor y tras las lesiones. Esta plasticidad se ha demostrado en muchos estudios experimentales y clínicos. En un estudio efectuado con ratas maduras, la representación de la zona del hocico en la corteza motora primaria fue localizada inicialmente mediante microestimulación intracortical. Después, se realizó la desnervación de la zona. La estimulación eléctrica de la región cortical que generaba el movimiento del hocico produjo posteriormente el movimiento de los miembros anteriores (Fig. 38-6). Esta modificación de la funcionalidad puede deberse a la facilitación de circuitos preexistentes en la re-

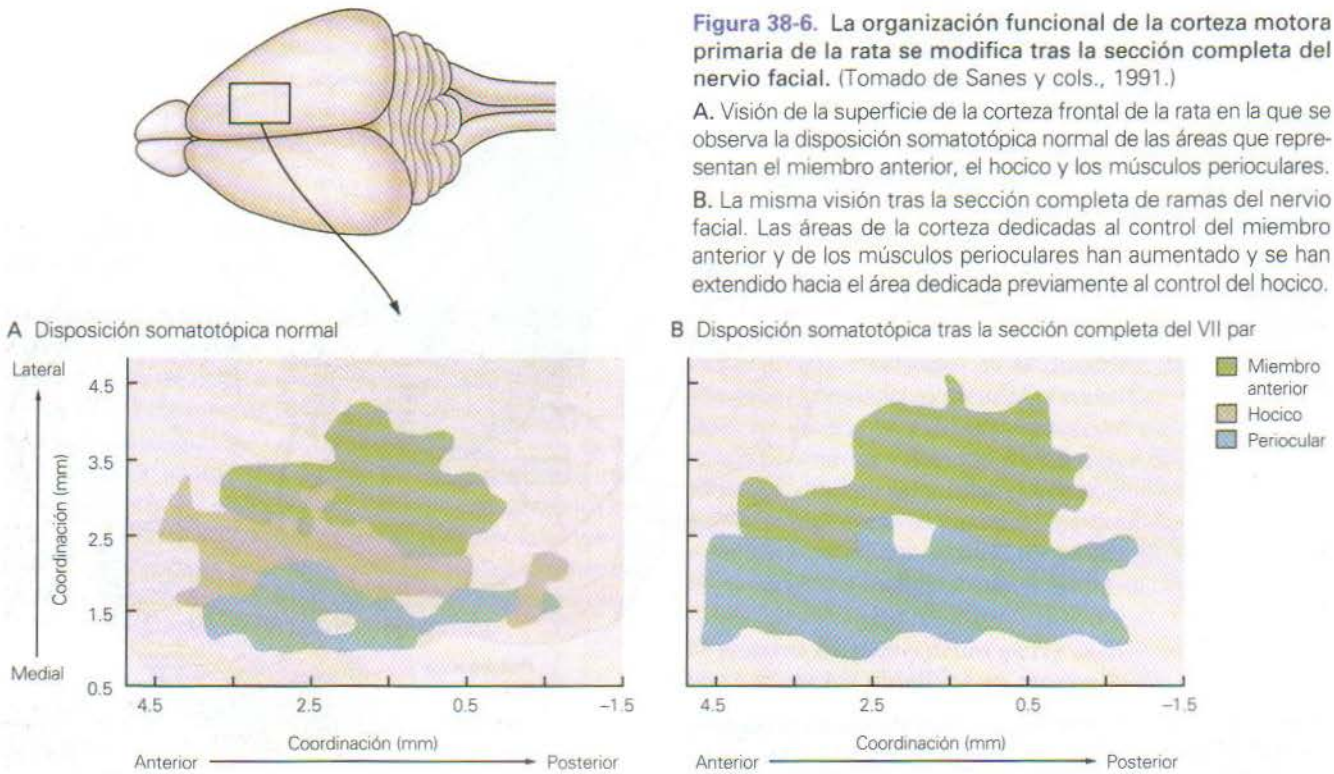


Figura 38-6. La organización funcional de la corteza motora primaria de la rata se modifica tras la sección completa del nervio facial. (Tomado de Sanes y cols., 1991.)

A. Visión de la superficie de la corteza frontal de la rata en la que se observa la disposición somatotópica normal de las áreas que representan el miembro anterior, el hocico y los músculos perioculares.

B. La misma visión tras la sección completa de ramas del nervio facial. Las áreas de la corteza dedicadas al control del miembro anterior y de los músculos perioculares han aumentado y se han extendido hacia el área dedicada previamente al control del hocico.

gión del hocico que están conectados con la región del miembro anterior. La modificación se puede realizar en sólo unas pocas horas. La desaparición de aferencias sensitivas procedentes del hocico y dirigidas al área motora parece ser el desencadenante de la reorganización. Esto indica que las neuronas que influyen en la musculatura facial tienen una distribución más amplia de lo que revela la estimulación eléctrica local en un momento dado.

La idea de que la organización de al menos algunos circuitos motores maduros de la corteza puede cambiar según la actividad sensitiva o motora representa una gran esperanza para la rehabilitación de los pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular o alguna otra forma de lesión cerebral. Recientemente, se han obtenido pruebas a favor de esta posibilidad en experimentos sobre animales. En uno de estos experimentos, se obstruyó una pequeña arteria cortical en el mono ardilla para destruir una parte de la población de células de la corteza motora primaria que controlan la mano y los dedos. Los animales perdieron la capacidad de recuperar alimento del más pequeño de una serie de pocillos, y, con el tiempo, el área de representación de la mano alrededor de la lesión presentó atrofia.

Algunos animales fueron entrenados de nuevo, al contrario que otros. Las modificaciones en los mapas corticales de representación de la mano y del antebrazo presentaron diferencias muy importantes en ambos grupos. En los animales que no habían recibido entrenamiento para utilizar el miembro anterior y que solamente aplicaron el control muscular proximal, se habían perdido todas las áreas de representación de la mano y del antebrazo. Las neuronas que quedaban fuera de la lesión no mostraron signos de necrosis, pero las áreas del codo y del hombro se expandieron hacia el área restante de la mano (no lesionada). En los animales en los que se hizo un entrenamiento diario con el miembro anterior, la corteza no lesionada que controlaba la mano y los dedos se extendía hacia la corteza adyacente no lesionada ocupada previamente por neuronas que controlaban el codo y el hombro. Estos animales recuperaron totalmente la capacidad para conseguir alimento al cabo de 3 ó 4 semanas. Este resultado subraya la importancia de practicar tareas sensitivomotoras para la rehabilitación tras un accidente cerebrovascular y otras formas de lesión cerebral focal.

Como ya hemos señalado en la introducción, una característica típica de los movimientos voluntarios es que mejoran con la práctica. Este hecho puede estar asociado a reorganización cortical. En un estudio se observaron modificaciones sorprendentes en la corteza motora de personas tras la práctica de una única tarea motora. Las personas participantes en el estudio practicaron durante aproximadamente 20 minutos diarios la tarea de oposición del dedo, tocando el pulgar con la punta de cada dedo en una secuencia repetitiva específica. Como se puede apreciar fácilmente, al principio esta tarea se realiza de manera lenta y con vacilación. Sin embargo, al igual que ocurre con la práctica de la mecanografía o de

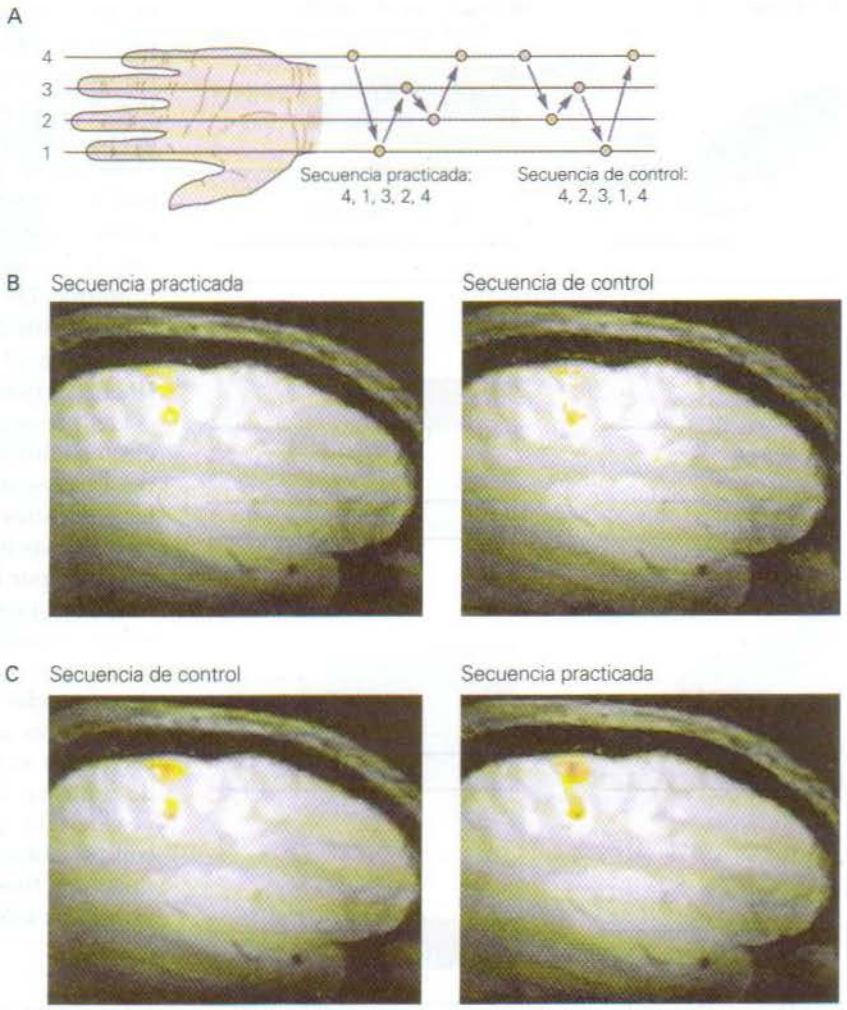


Figura 38-7. A medida que un movimiento se practica cada vez con mayor frecuencia, queda representado más extensamente en la corteza motora primaria.

A. Un grupo de personas realizó tareas de oposición de dos dedos, tocando el pulgar con la punta de cada uno de los otros dedos en las secuencias que aparecen en el esquema. Los dedos aparecen numerados del 1 al 4. Las secuencias conocidas y las secuencias nuevas se realizaron con la misma velocidad lenta y fija de dos movimientos por segundo.

B. La RM funcional muestra el área de la corteza motora primaria activada durante la realización de una secuencia de oposición de dedos que se había practicado diariamente durante 3 semanas (**izquierda**), seguida por la misma imagen al realizar una secuencia nueva (**derecha**). El área de activación es mayor cuando se realiza la secuencia practicada previamente. Los investigadores interpretaron que el área aumentada de actividad metabólica indica que la práctica a largo plazo genera a una representación específica y más extensa de la secuencia de movimientos en la corteza motora primaria.

C. En otro estudio, la secuencia practicada previamente se realizó después de la secuencia nueva, y el área de activación en la corteza motora primaria durante la secuencia practicada sigue siendo mayor. Por tanto, la intensidad de activación no es simplemente un efecto del orden en el que se hacen las tareas. (Tomado de Karni y cols., 1995.)

la interpretación al piano, la velocidad y precisión de los movimientos aumentaron con cada día sucesivo de práctica hasta que la curva de rendimiento del aprendizaje alcanzó la asíntota al cabo de aproximadamente 3 semanas. La resonancia magnética (RM) demostró que el área de la corteza activada durante la realización de la secuencia de movimientos practicada era mayor que la activada durante una nueva secuencia de movimientos que no se había practicado (Fig. 38-7).

Es importante subrayar que las personas realizaron las secuencias nueva y practicada con la misma velocidad. Esto es crucial para excluir la posibilidad de que las diferencias en la activación obedezcan simplemente a diferencias en la velocidad de los movimientos de los dedos. Además, la práctica de una secuencia con un solo dedo no facilitó la realización de una nueva secuencia ni se transfirió a la mano no entrenada. (Las áreas de la mano son exclusivas en el sentido de que no están conectadas a través del cuerpo calloso.) Esta modificación dependiente de la experiencia en la corteza motora primaria puede ser importante para la adquisición y retención de otras formas de destreza motora.

Los axones corticoespinales influyen en las neuronas motoras espinales mediante conexiones directas e indirectas

Las neuronas corticoespinales establecen conexiones excitadoras potentes y directas con las neuronas motoras alfa en la médula espinal. Una característica exclusiva de la sinapsis corticoespinal es que los estímulos corticales sucesivos producen potenciales postsinápticos excitadores progresivamente mayores en las neuronas motoras medulares. Esta conexión con potenciación es uno de los mecanismos que permite al mono realizar movimientos individuales de los dedos, incluida la sujeción de objetos pequeños (Fig. 38-8A), así como el movimiento aislado de articulaciones proximales. Esta capacidad se pierde de manera permanente tras la sección de los haces piramidales en el bulbo raquídeo (Fig. 38-8B) o tras la ablación del área de control de la mano en la corteza motora. Las fibras corticoespinales también terminan en interneuronas de la médula espinal que, a su vez, se proyectan en las neuronas motoras α. Estas conexiones indirectas con las neuronas motoras regulan un número mayor de músculos que

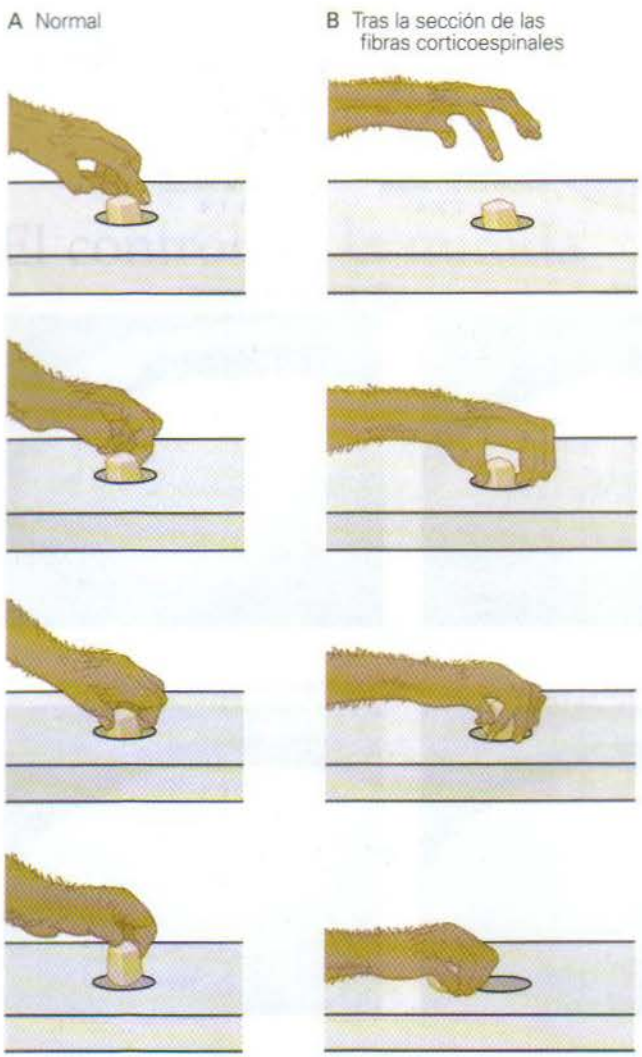


Figura 38-8. El control corticoespinal directo de las neuronas motoras es necesario para el control fino de los dedos.

A. El mono es capaz de coger un trozo de comida de un pequeño pocillo utilizando los dedos índice y pulgar.

B. Tras la sección bilateral del fascículo piramidal, el mono sólo puede sacar el alimento del pocillo agarrándolo con toda la mano. (Tomado de Lawrence DG, Kuypers HGJM, 1968. The functional organization of the motor system in the monkey. Brain XCI.)

las propias conexiones directas, y de esta manera pueden contribuir a la organización de movimientos complejos como el del alcance y el de la marcha.

La sección de los haces piramidales bulbares, que interrumpe la proyección de los axones corticoespinales procedentes de la corteza motora primaria y de las áreas premotoras, causa debilidad contralateral en el mono. Sin embargo, los animales se recuperan después de varios meses, quedando únicamente déficit en la velocidad del movimiento y en la velocidad de desarrollo de la fuerza. Estos déficit se pueden atribuir a la interrupción de las proyecciones procedentes de la corteza motora primaria debido a que se pueden observar déficit similares tras la lesión de la corteza motora primaria pero no tras la de las áreas premotoras. Los animales con lesiones del fascículo piramidal pueden trepar, saltar y tienen características generalmente normales. Su recuperación parcial es posible porque las órdenes corticales tienen un acceso indirecto a las neuronas motoras medulares a través de los sistemas descendentes del tronco encefálico (Capítulo 33). No obstante, los movimientos individualizados de los dedos se pierden de manera permanente, y la muñeca, el codo y el hombro quedan unidos en una sinergia extensora o flexora.

Las proyecciones corticoespinales también producen efectos inhibitorios sobre las neuronas motoras medulares. Los registros directos obtenidos en el mono y los datos indirectos obtenidos en pruebas reflejas efectuadas en personas indican que la inhibición corticoespinal está mediada por la interneurona inhibitoria Ia, la misma interneurona responsable de la inhibición recíproca de los reflejos miotáticos (Fig. 38-9). Como estas interneuronas medulares reciben aferencias periféricas y son capaces de responder directamente a las modificaciones progresivas en las aferencias sensitivas somáticas, los centros cerebrales superiores quedan liberados de la necesidad de controlar todos los detalles de los movimientos y, en vez de ello, pueden utilizar circuitos medulares como componentes de conductas más complejas, de manera similar a la función que desempeñan las subrutinas de un programa informático.

La corteza motora primaria ejecuta los movimientos y los adapta a nuevas condiciones

La actividad de las neuronas individuales de la corteza motora primaria está relacionada con la fuerza muscular

Para comprender cómo las áreas motoras corticales contribuyen al movimiento, es necesario estudiar cómo están reguladas las neuronas individuales en las conductas motoras naturales. Este estudio fue posible en el decenio de los años 60 cuando Edward Evarts fue capaz de correlacionar la actividad de neuronas individuales con conductas motoras específicas en monos activos. Evarts observó que la actividad de las neuronas individuales de la corteza motora primaria está regulada cuando el mono flexiona o extiende las articulaciones individuales de sus miembros contralaterales. Las neuronas individuales tienen una activación máxima durante el movimiento de una articulación concreta y para una dirección determinada de movimiento. Las modificaciones en la actividad neuronal se inician aproximadamente 100 milisegundos o más antes del comienzo del movimiento.

En un experimento clásico, Evarts demostró que durante la flexión de la muñeca la excitación de las neuronas de la corteza motora primaria variaba con la fuerza que el animal tenía que ejercer para mover su miembro anterior, no con la amplitud del desplazamiento de este miembro (Fig. 38-10). Por tanto, la actividad de estas neuronas corticales parece señalar la dirección y la amplitud de la fuerza muscular necesaria para producir un movimiento, más que el desplazamiento real de la articulación.

Jun Tanji y Evarts observaron otra propiedad más sorprendente de algunas neuronas de la corteza motora primaria. En estas células, la descarga basal se modificaba mientras el animal esperaba una señal para moverse en una dirección predeterminada. Por ejemplo, una célula podía cambiar su nivel de actividad basal cuando una luz verde señalaba al animal que tenía que hacer un movimiento de extensión cuando se produjera una señal posterior (una tarea con retraso aprendido). Este patrón de actividad fue denominado *relacionado con la práctica*, o *práctica preparatoria*, ya que reflejaba la preparación del animal para responder a un estímulo posterior. Estas descargas demostraron que el intento de realizar un movimiento altera el patrón de activación de las neuronas en la corteza motora primaria cientos de milisegundos antes de que el movimiento tenga lugar.

Las correlaciones simples de la actividad neuronal y la conducta no demuestran causalidad. El movimiento o las neuronas relacionadas entre sí podrían estar implicados en las modificaciones iniciales que se producen en la actividad muscular postural o con algunos otros procesos, más que con el movimiento voluntario. La estrategia más común (y a menudo a la única posible) para relacionar la actividad neuronal con una conducta específica es excluir fuentes de sesgo en la correlación. Sin embargo, en el caso de las neuronas de la corteza motora primaria, lo que realmente se necesita es un método para conocer con seguridad si la actividad que antecede a un movimiento voluntario influye directamente en los músculos que se utilizan en ese movimiento. Sólo después de que se ha establecido una influencia directa se puede conocer razonablemente la relación de la actividad de estas células con aspectos específicos del movimiento.

Un avance importante en este contexto fue el realizado a mediados del decenio de los años 70 por Eberhard Fetz y colaboradores, quienes utilizaron la técnica de promedio desencadenado por el pico (Recuadro 38-1) para identificar las neuronas de la corteza motora primaria que se proyectan directamente en neuronas motoras, las denominadas *células corticomotoneuronales* (CM). Estos investigadores observaron que las células CM individuales se proyectan de manera monosináptica sobre más de un núcleo motor y que, en ocasiones, se proyectan en músculos que controlan articulaciones diferentes. Por tanto, los músculos no están localizados uno por uno en las neuronas corticales eferentes. La mayor parte de las neuronas estudiadas por Fetz presentan patrones fásico-tónico de actividad y se activan con mayor intensidad durante la fase dinámica del movimiento descendiendo hasta una tasa tónica más baja cuando se alcanza una fuerza de mantenimiento (Figura 38-12A). Para casi todas las neuronas existe un nivel por encima del cual la fuerza presenta una relación lineal con el ritmo de activación. Sin embargo, a menudo este nivel es muy pequeño y la activación máxima se alcanza con fuerzas relativamente reducidas.

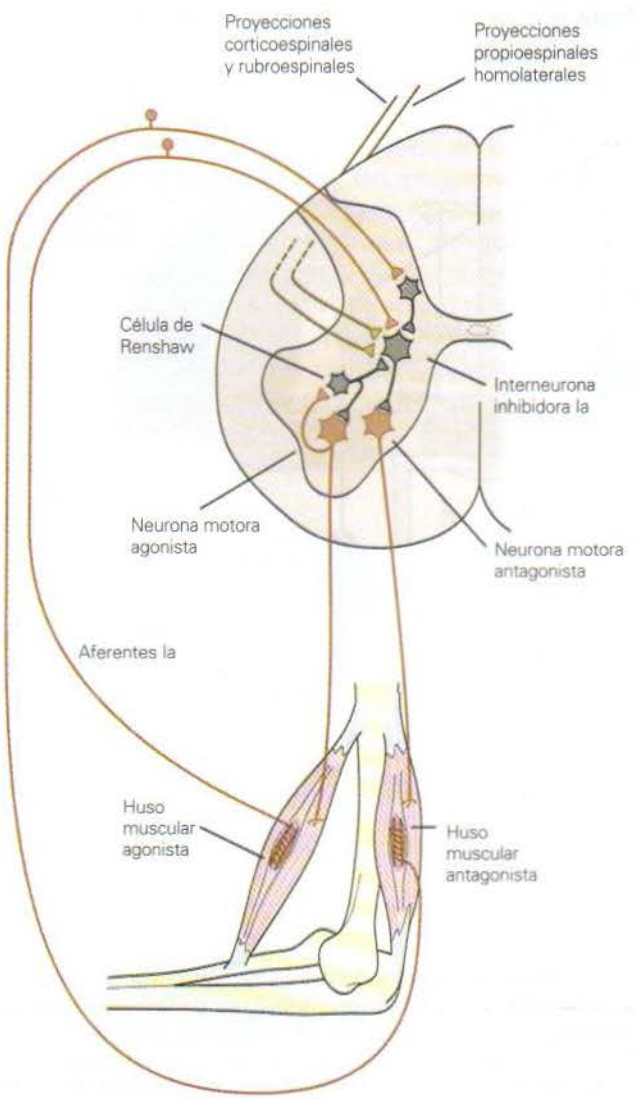


Figura 38-9. **La interneurona inhibidora Ia de la médula espinal envía señales inhibitorias a las neuronas motoras antagonistas cuando se activan los husos musculares en el músculo agonista.** La interneurona recibe aferencias excitadoras e inhibitorias complejas, incluida una aferencia directa de la corteza motora. Estas conexiones corticales directas permiten a la corteza motora utilizar circuitos reflejos como componentes de movimientos complejos, simplificado de esta manera el programa cortical motor. (Basado en Lundberg, 1979.)

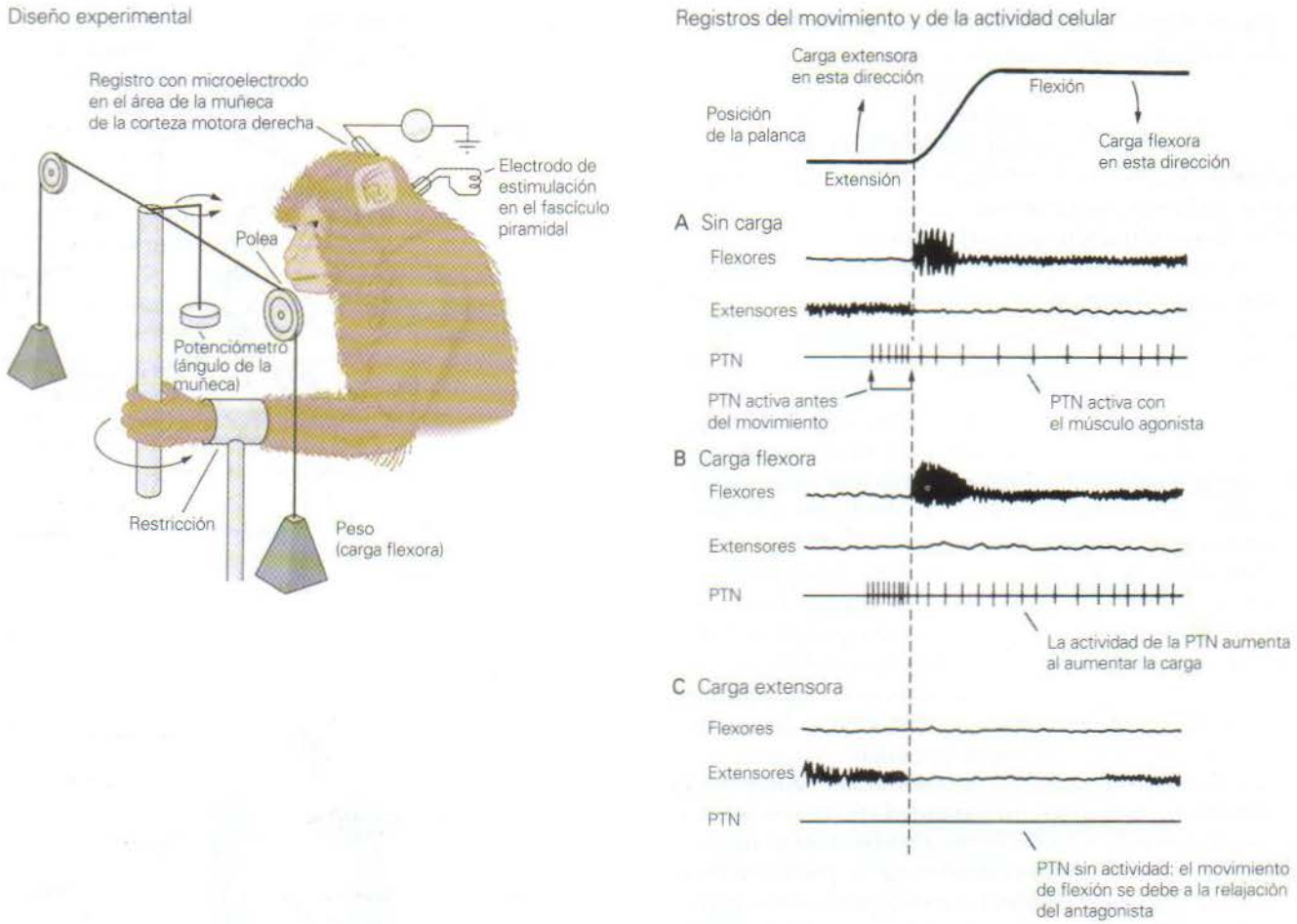


Figura 38-10. La actividad en una acción corticoespinal se correlaciona con la dirección y amplitud de la fuerza muscular más que con la dirección de desplazamiento. Los registros que aparecen en la figura se tomaron mientras un mono flexionaba su muñeca bajo tres situaciones de carga. En cada grupo de trazados, el **superior** indica la actividad en una neurona corticoespinal mientras que el **inferior** indica la posición de la muñeca, con desviación hacia arriba durante la flexión. Cuando no se aplicó ningún tipo de carga (**A**), la neurona se activó antes y durante la flexión. Cuando se aplicó una carga opuesta a la flexión, aumentó la actividad en la neurona (**B**). Cuando se aplicó una carga que facilita la flexión, la neurona permaneció silente (**C**). En las tres condiciones de carga, el desplazamiento de la muñeca fue el mismo, pero la actividad neuronal se modificó a medida que lo hizo la carga. Por tanto, la activación de la neurona corticoespinal en este experimento está relacionada con la fuerza ejercida durante el movimiento y no con el desplazamiento de la muñeca. (Tomado de Evarts, 1968.)

La dirección del movimiento está codificada por poblaciones de neuronas corticales

En la mayor parte de los movimientos participan a múltiples articulaciones y se necesita la activación secuencial y temporal precisa de múltiples músculos. Esto plantea la cuestión de si las células de la corteza motora controlan directamente los patrones espacio-tiempo específicos de la activación muscular o si codifican características más globales del movimiento como su dirección, su extensión o los cambios en los ángulos articulares.

Este problema fue estudiado por Apostolos Georgopoulos, quien entrenó a monos para mover una palanca de mando hacia objetivos visuales localizados en direcciones diferentes, y registró las modificaciones asociadas en la actividad de la corteza motora primaria. Las neuronas se activaron intensamente antes y durante los movimientos realizados en una amplia gama de direcciones (Fig. 38-13A).

¿Cómo pueden codificar de manera tan precisa la dirección del movimiento neuronas que están sintonizadas de manera tan distinta? Georgopoulos propuso que el movimiento en una dirección particular está determinado no sólo por la acción de neuronas individuales sino por la acción neta de una gran población de neuronas. Este investigador sugirió que la contribución de cada neurona al movimiento en una dirección concreta está representada por un vector cuya longitud indica el nivel de actividad durante el movimiento en esa dirección. Las contribuciones de las células individuales se podrían entonces añadir vectorialmente para generar un *vector de*

Recuadro 38-1. Facilitación de la actividad muscular pospico

El registro de las neuronas corticales en animales despiertos y la relación de la actividad neuronal con los parámetros del movimiento han esclarecido en gran medida el control cortical del movimiento. Sin embargo, los estudios de este tipo están limitados por la imposibilidad de identificar conexiones funcionales entre las neuronas corticales y las neuronas motoras de los músculos diana. Esta identificación es posible con una técnica desarrollada por Ebehard Fetz y sus colaboradores denominada promedio desencadenado por el pico (STA).

Las neuronas motoras corticales con conexiones sinápticas excitadoras directas con las neuronas motoras producen PPSE individuales con una latencia fija. Cualquier PPSE tiene pocas posibilidades de causar una despolarización completa de la neurona motora, pero incrementa transitoriamente las probabilidades de que la neurona motora se active al hacer que se sitúe más cerca del umbral. El perfil EMG es la suma de grupos de picos de una población de unidades motoras del músculo y constituye un indicador fiable de la activación de las neuronas motoras medulares. Mediante el promedio del perfil EMG en miles de descargas de una neurona cortical, es posible valorar el efecto de una única neurona cortical sobre el perfil EMG. Este promedio elimina las asociaciones aleatorias de activación neuronal cortical y descarga de unidad motora; el cociente señal/ruido mejora con el número de descargas utilizadas para establecer el promedio.

La Figura 38-11 muestra la relación de la descarga de una única neurona cortical con el movimiento de extensión de la muñeca. Un promedio acumulado de 2000 descargas de la neurona cortical revela un pico claro en el perfil EMG que se inicia con una latencia de 6 milisegundos. Este incremento transitorio se denomina *facilitación pospico* y su corta latencia se interpreta como prueba de una conexión sináptica subyacente entre la neurona cortical y las neuronas motoras.

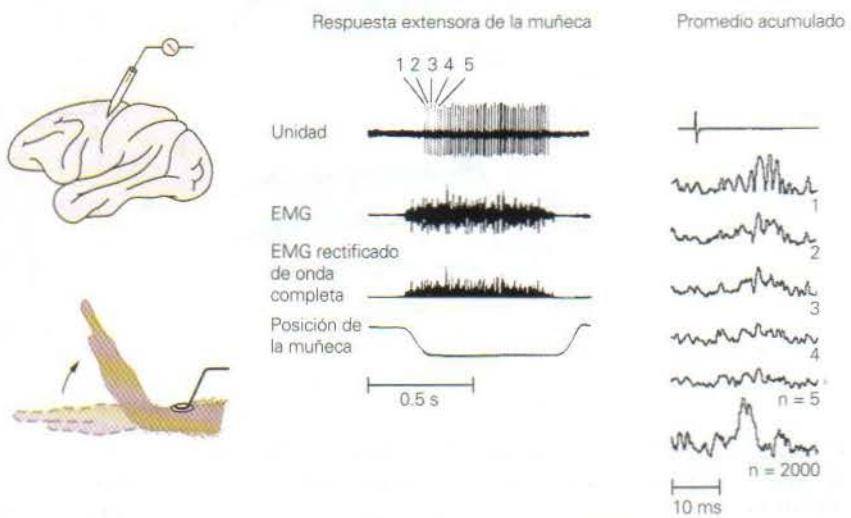


Figura 38-11. El promedio desencadenado por el pico puede detectar los efectos de una neurona cortical individual sobre las unidades motoras. Los registros que aparecen a la izquierda muestran las descargas de una célula cortical y la actividad EMG normal y rectificada de un músculo agonista asociado con la extensión de la muñeca. A partir de estos registros, se efectuó el promedio de segmentos de 30 microsegundos de actividad EMG asociada con cada pico cortical. El promedio acumulado de segmentos EMG asociados con los primeros cinco picos aparece a la derecha. No se puede observar ningún efecto claro tras el promedio de sólo cinco picos, pero para 2000 picos se puede observar claramente facilitación pospico. (Tomado de Fetz y Cheney, 1980.)

población. De hecho, las direcciones de estos vectores de población computarizados se equiparan fielmente a las direcciones del movimiento (Fig. 38-13B).

Las neuronas sintonizadas direccionalmente descritas por Georgopoulos están muy reguladas por la presencia de cargas externas durante los movimientos de alcance en una dirección dada, y esta regulación depende de la fuerza necesaria para desplazar el miembro. El ritmo de activación de una célula aumenta si una carga se opone al movimiento del miembro en la dirección preferida por la célula; este ritmo disminuye si la carga tira del miembro en la dirección preferida por la célula (Figura 38-14). Esta dependencia que tiene el ritmo de activación en relación con la carga sugiere que la actividad de las neuronas en la corteza motora primaria varía con la dirección de la fuerza y con la dirección del movimiento durante el movimiento de alcance con todo el miembro. Esta codificación o control de la fuerza es semejante al de los movimientos de articulación única, expuesto previamente.

En conjunto, los resultados obtenidos en estos estudios demuestran que la actividad de la corteza motora señala no solamente los parámetros de «bajo nivel» del movimiento, como las fuerzas musculares, sino también los parámetros de «alto nivel» relacionados con la trayectoria de la mano durante el movimiento de alcance. Esta característica de las neuronas de la corteza motora las diferencia de las neuronas motoras α.

Las neuronas de la corteza motora primaria son activadas directamente por estimulación periférica en condiciones concretas

Las conductas más simples controladas por la corteza motora primaria son las provocadas directamente por es-

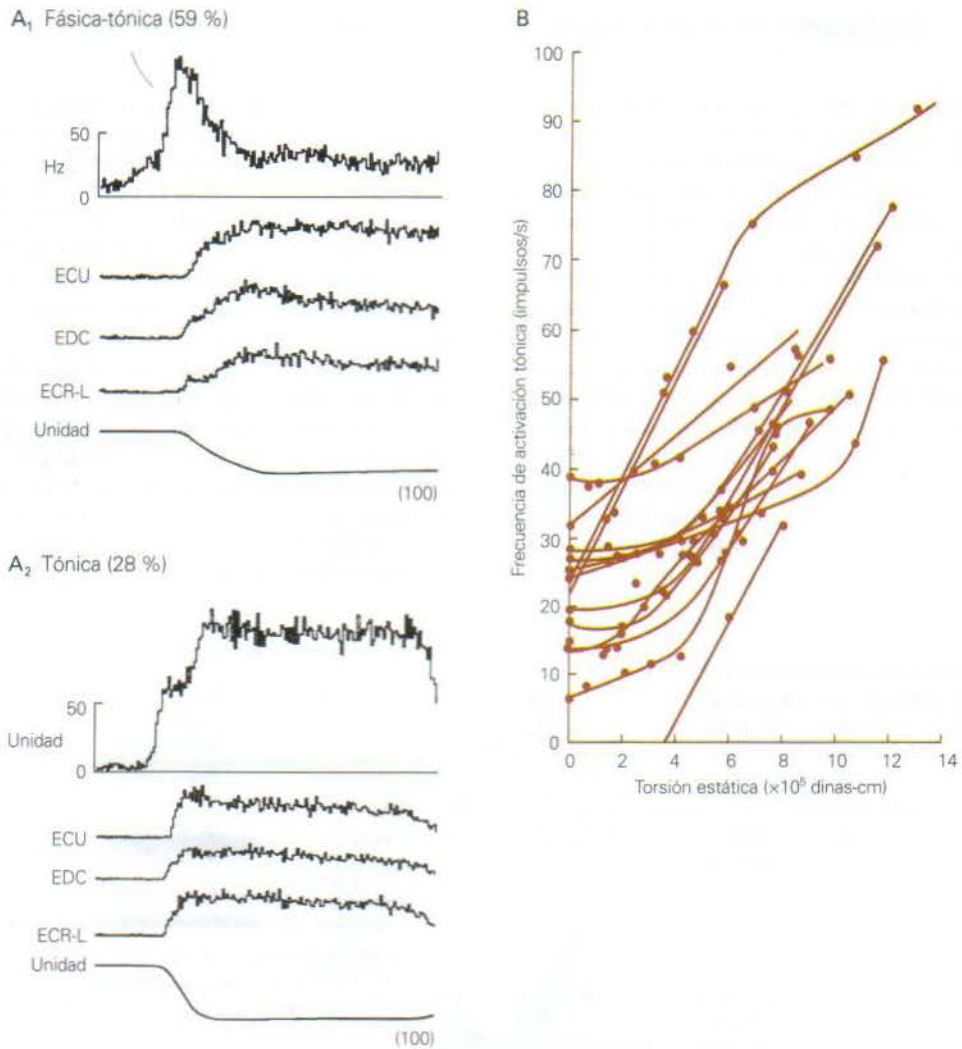


Figura 38-12. Existe una relación directa entre el ritmo de activación de las células corticales motoras y la generación de fuerza. (Tomado de Fetz EE y Cheney, 1980.)

A. En la corteza motora primaria predominan dos tipos de neuronas corticales motoras, fásico-tónicas y tónicas. Cada una presenta un patrón característico de respuesta durante la torsión isométrica de la muñeca, en el sentido de que se alcanza y se mantiene el nivel de torsión. (Se observan patrones similares en las torsiones que se acompañan de desplazamiento de la muñeca.) **1.** La actividad fásica-tónica se inicia con una descarga dinámica durante el incremento inicial en la torsión, y después disminuye hasta un nivel estable cuando se mantiene la torsión. **2.** La actividad celular tónica se produce tras el aumento en la torsión y permanece en un nivel elevado.

B. En ambos tipos celulares la actividad aumenta con la torsión. El gráfico muestra la relación entre el ritmo de activación tónica (impulsos por segundos) y la torsión estática durante la extensión de la muñeca.

tímulos sensitivos. Las neuronas motoras corticales reciben intensas aferencias sensoriales procedentes del miembro cuyos músculos controlan. Cuando una persona que permanece de pie tira de una palanca, la alteración postural súbita inicia una rápida contrarrespuesta en el músculo distendido con una latencia menor que un tiempo de reacción simple pero mayor que un reflejo medular. No obstante, esta contrarrespuesta se produce solamente cuando se le dice a la persona que resista. Estos ajustes motores rápidos están mediados principalmente por vías transcorticales relativamente simples a través de las cuales las aferencias somatosensitivos alcanzan la corteza motora primaria directamente en forma de proyecciones procedentes del tálamo o de la corteza sensitiva primaria. Esta vía transcortical confiere un grado de flexibilidad a las respuestas rápidas que no tiene parangón en los reflejos medulares. Estas respuestas transcorticales o de asa larga están incrementadas selectivamente en algunos trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson y las mioclonías, mientras que los reflejos medulares son normales.

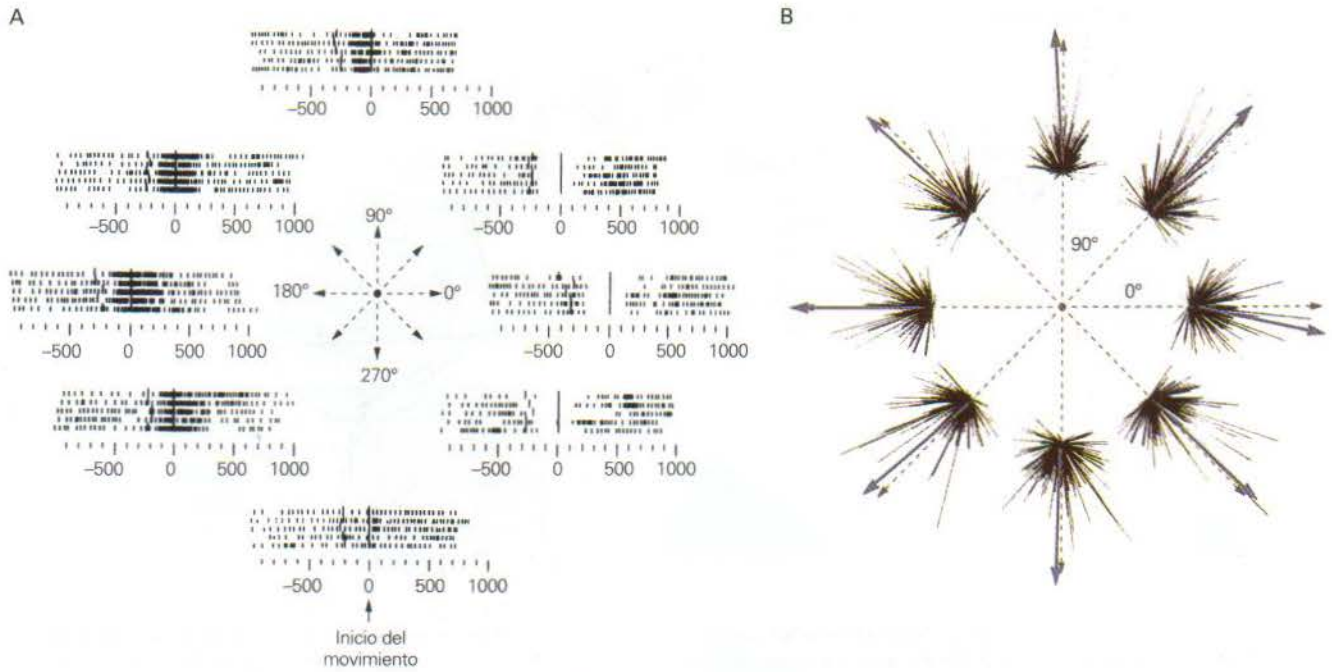


Figura 38-13. La dirección del movimiento está codificada en la corteza motora por el patrón de actividad de toda una población de células. (Tomado de Georgopoulos y cols., 1982.)

A. Las neuronas corticales motoras están ampliamente sintonizadas hacia la dirección del movimiento, pero las células individuales se activan esencialmente en asociación con los movimientos que se realizan en ciertas direcciones. Los gráficos de trama del patrón de activación de una neurona durante el movimiento en 8 direcciones muestran la activación celular con ritmos relativamente elevados durante los movimientos en el intervalo entre 90 y 225 grados. Cada célula presenta una dirección de movimiento preferida. Para obtener estos registros, se entrenó a un mono para mover una palanca de mando hacia 8 localizaciones dispuestas radialmente en un plano alrededor de una posición central de inicio. Cada fila de datos de cada gráfico de trama representa la actividad en un único movimiento. Las filas están dispuestas en el momento cero (el inicio del movimiento).

B. Todas las neuronas corticales con diferentes direcciones referidas están activas durante el movimiento en una dirección concreta. La totalidad de esta actividad da origen a un vector de población que es prácticamente igual que la dirección del movimiento. Los ocho grupos mostrados en el esquema presentan la actividad de la misma población de neuronas durante los movimientos de alcance en 8 direcciones diferentes. Las **flechas continuas** son los vectores de población; las **flechas de guiones** corresponden a la dirección del movimiento del miembro estudiado.

El movimiento individual de los dedos está controlado por patrones de actividad en una población de neuronas corticales

Como ya hemos señalado previamente, los estudios anatómicos y las lesiones experimentales han sugerido que la corteza motora primaria desempeña una función especial en la producción del movimiento individualizado de los dedos en los primates.

Aunque las neuronas individuales se activan en grado máximo cuando se mueve un dedo concreto, estas neuronas están dispersas en toda el área de la corteza motora primaria que controla la mano (Fig. 35-15). La forma con que esta actividad está coordinada para producir el movimiento de un dedo es análoga a la codificación de la población que subyace a los movimientos de alcance.

Esta observación no es sorprendente ya que los dedos están acoplados biomecánicamente por tendones compartidos y, por tanto, no son anatómicamente independientes. El movimiento de un solo dedo requiere la activación e inhibición de músculos que actúan sobre todos los dedos. Los datos que poseemos en la actualidad indican que cada célula corticomotoneuronal (CM) influye en la actividad de un pequeño grupo de músculos. Se ha observado que el número de estas células que controlan sólo un músculo es muy escaso. Incluso las células CM implicadas en movimientos de dedos individualizados presentan axones que divergen hacia más de un núcleo motor en la médula espinal. Además, como ya hemos señalado, el mismo músculo puede estar influido por células CM dispersas por toda la zona de representación de la mano. Las células activadas son dependientes de la tarea para la que se va a utilizar el músculo.

Roger Lemon y R. B. Muir demostraron la importancia de la tarea que se debe realizar para determinar qué neuronas de la corteza motora primaria van a utilizarse para controlar un músculo particular. Estos investigadores estudiaron la actividad de células CM individuales en monos

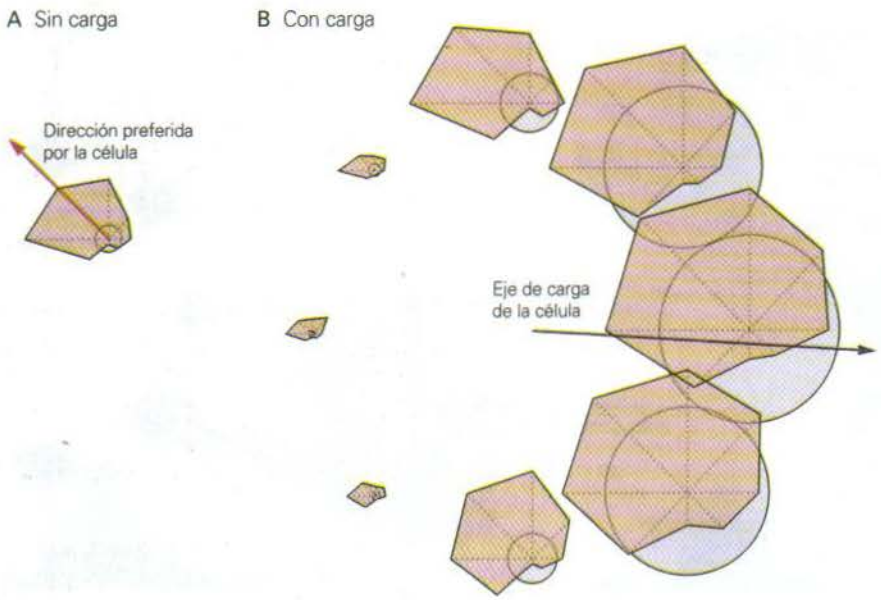


Figura 38-14. Las células corticales motoras pueden codificar la fuerza necesaria para mantener una trayectoria. Un mono fue entrenado para realizar el movimiento de alcance en 8 direcciones al tiempo que una serie de cargas externas tiraban del brazo en una de esas direcciones. Los gráficos polares representan la actividad de una célula individual de la corteza motora primaria mientras que el brazo se mueve con cargas externas. La magnitud de la descarga de la célula aparece representada como la longitud de un vector que se extiende en la dirección del movimiento ejecutado (**línea de puntos**). Las puntas de todos los vectores están unidas por una **línea continua**. El radio del círculo indica la magnitud de la actividad celular mientras se mantiene el brazo en la posición central de inicio, antes del movimiento. **A.** Gráfica que muestra la preferencia de la célula por el movimiento hacia la parte superior izquierda durante los movimientos en 8 direcciones, sin aplicación de carga externa en el brazo. **B.** Gráficos polares de la misma célula cuando se aplican cargas en 8 direcciones. La posición de cada gráfico polar se corresponde con la dirección en la que la carga tira del brazo. El ritmo de activación de la célula aumenta en todas las direcciones cuando el brazo es estirado hacia la derecha. Esta dirección hacia la derecha es el eje de carga de la célula, que es aproximadamente opuesto a su dirección preferida de movimiento. Por tanto, el ritmo de activación de la célula está relacionado con la cantidad de fuerza necesaria para mantener la trayectoria del brazo en una dirección concreta, y no con la dirección en sí misma. (Tomado de Kalaska y cols., 1989.)

durante dos tareas diferentes realizadas con los dedos, un agarre de fuerza y un agarre de precisión, dado que en ambos es necesaria la contracción de los músculos intrínsecos de la mano controlados por las células CM identificadas. Las células que se activan durante el agarre de precisión permanecen silentes durante el agarre de fuerza, aunque la contracción del músculo efector es más intensa para el agarre de fuerza que para el de precisión (Fig. 38-16).

La observación de que la actividad en una célula CM no está invariablemente acoplada con la activación de su músculo efector es una característica fundamental que distingue a las células CM de las neuronas motoras medulares. El hallazgo de que una población distintiva de células de la corteza motora primaria se activa sólo durante el agarre de precisión constituye una nueva prueba de la función especial que desempeña la corteza motora primaria en el control de los movimientos individualizados de los dedos. El agarre de fuerza, que no requiere movimientos individuales de dedos, puede ser controlado por vías descendentes que se originan dentro o fuera de la corteza motora primaria, que divergen de manera importante en la médula espinal y que, por tanto, pueden reclutar un gran número de músculos en una sinergia menos diferenciada.

Ciertas células corticales motoras se activan cada vez menos a medida que aumenta la fuerza del músculo. Es decir, su actividad guarda una correlación negativa con la fuerza. No obstante, de la misma forma que las neuronas con correlación positiva (véase la Fig. 38-12), estas células también pueden facilitar sus músculos efectores. Producen descarga sólo durante las tareas que requieren un control preciso de la fuerza, así como suaves modificaciones de la propia fuerza. Por tanto, su función puede ser la de proporcionar un desreclutamiento más preciso de las unidades motoras que el que se obtendría simplemente por la inhibición de las denominadas neuronas corticales positivas. Este mecanismo sería útil, por ejemplo, para colocar con cuidado los objetos delicados.

En conclusión, la corteza primaria presenta dos niveles de organización funcional. En primer lugar, un sistema de control de bajo nivel, las células CM, controla grupos de músculos que pueden ser activados en conjunto para combinaciones con especificidad de tarea. En segundo

lugar, un sistema de control de alto nivel codifica las características más globales del movimiento. La práctica y el aprendizaje ajustan la relación entre ambos niveles de organización.

Cada área premotora contribuye a aspectos diferentes de la planificación motora

Aunque las eferencias de las áreas premotoras y de la corteza motora primaria se superponen en la médula espinal, las aferencias a las áreas premotoras son muy diferentes de las que llegan a la corteza motora primaria (véase la Fig. 38-4). Además, la lesión de las áreas premotoras causa alteraciones motoras más complejas que la lesión de la corteza motora primaria. Cuando a un mono con una gran lesión del área premotora se le presentan alimentos por detrás de una pantalla transparente, realiza directamente el movimiento de alcance hacia la comida y tropieza con la pantalla. A diferencia de un animal normal, es incapaz de incorporar la información visual-espacial relativa a la pantalla en el plan cinemático para el movimiento de su mano.

La idea de que las áreas premotoras están implicadas en la planificación del movimiento ha recibido un apoyo decisivo durante los últimos 20 años a partir de estudios fisiológicos y de imagen efectuados en seres humanos y monos durante la realización de diversas tareas especiales. En el mono, existen poblaciones distintivas de células que se activan durante la realización de movimientos homolaterales, movimientos bilaterales o combinaciones específicas de movimientos. Predomina la actividad relacionada con la preparación, y la actividad celular se suele asociar principalmente con tareas específicas, como veremos más adelante.

Los estudios de las áreas premotoras han identificado varias características básicas de la organización nerviosa de la preparación motora. En primer lugar, los movimientos que son iniciados internamente por el sujeto, como las secuencias de movimientos de los dedos al manipular un objeto, implican sobre todo al área motora suplementaria. En segundo lugar, los movimientos desencadenados por acontecimientos sensoriales externos implican principalmente a las áreas premotoras laterales. De manera más específica, la relación entre el estímulo y la respuesta —que a menudo es arbitraria— implica a poblaciones diferentes de neuronas premotoras laterales. El área premotora dorsal lateral también está implicada en la acción retardada (ejecutada posteriormente, tras una señal previa), mientras que el área premotora ventral lateral está implicada en la adaptación de la mano a la forma de los objetos.

En tercer lugar, el ensayo mental de un movimiento —es decir, la utilización de la imaginación visual para planificar un movimiento— sigue los mismos patrones de actividad en las áreas premotora y cortical parietal posterior que los que se producen durante la realización del movimiento. En estudios psicofísicos se ha demostrado que el ensayo mental del movimiento tiene una evolución temporal similar a la de la realización de la tarea, y muestra una gran similitud con la misma. Esta obser-

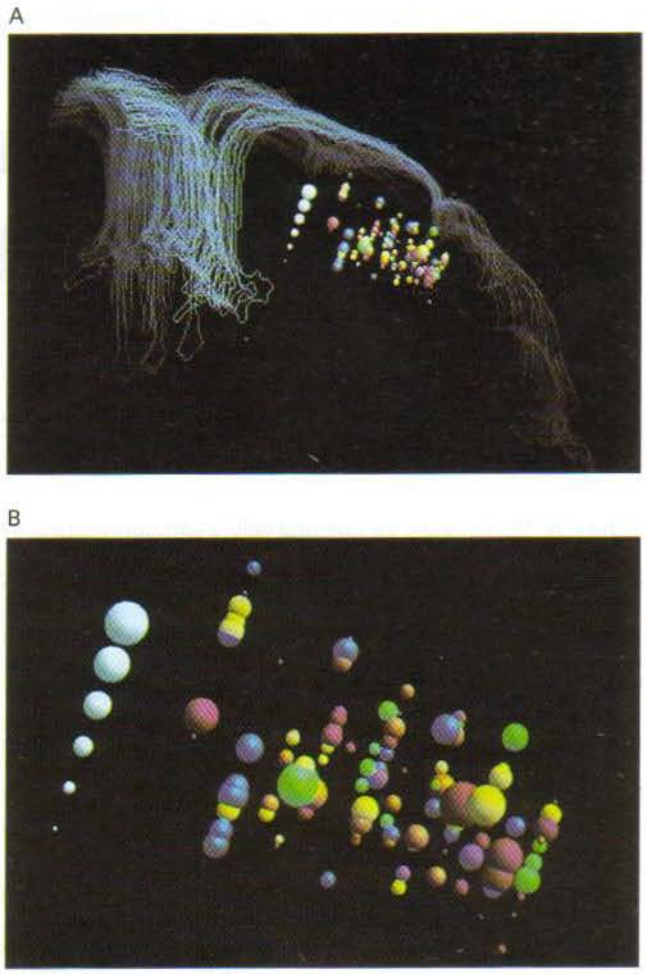


Figura 38-15. Las neuronas corticales que controlan los movimientos de los dedos están distribuidas por todo el área de control de la mano de la corteza motora primaria. (Tomado de Schieber y Hibbard, 1993.)

A. Imagen del polo frontal de la corteza del mono en la que se observan la cisura interhemisférica y la convexidad lateral. Los **puntos** y las **esferas de color** representan localizaciones de neuronas individuales en la región de control de la mano de la corteza motora primaria, a partir de las cuales se obtuvieron los registros.

B. Un gráfico de la actividad máxima de cada neurona muestra que las neuronas que presentan actividad máxima para un dedo concreto o para la muñeca no están agrupadas juntas sino que, en vez de ello, se distribuyen por todo el área de control de la mano de la corteza motora primaria. Cada dedo y la muñeca están representados por un color diferente. El diámetro de la esfera es proporcional a la actividad de la neurona (los radios de las esferas blancas representan modificaciones en la frecuencia de activación de 0, 40, 80, 120, 160 y 200 picos por segundo.)

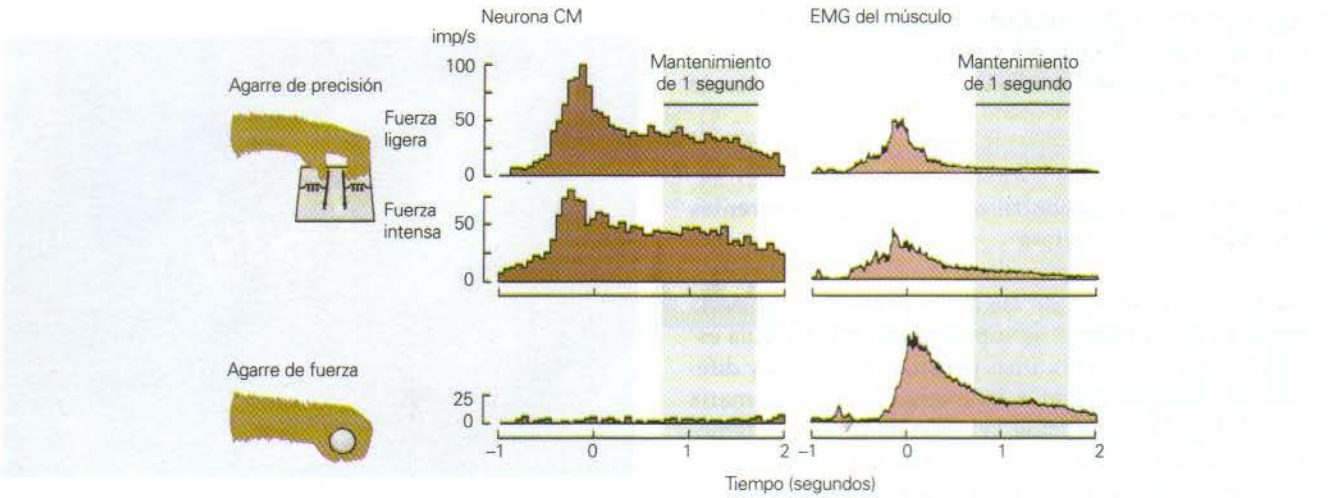


Figura 38-16. El hecho de que una célula corticomotoneuronal (CM) individual esté activa depende de la tarea motora. La actividad de una célula CM y la actividad en su músculo efector no están relacionadas directamente. Los histogramas acumulativos muestran la actividad de una neurona individual durante un agarre de precisión y durante un agarre de fuerza. Durante el agarre de precisión, la actividad de la neurona es la misma tanto si la fuerza global es ligera o intensa, y también el nivel de actividad electromiográfica (EMG) en el músculo efector es similar para ambas fuerzas. Durante el agarre de precisión casi no existe actividad en la neurona a pesar de una mayor actividad EMG en el músculo. Por tanto, incluso si una neurona motora dada está conectada monosinápticamente a una célula CM concreta, sus patrones de activación no tienen paralelismo entre sí debido a que la multiplicidad de conexiones a las neuronas motoras permite flexibilidad en la tarea. (**imp/s** = impulsos por segundo.) (De Muir RB, Lemon RN. 1983. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. Brain Res 261:312-316.)

vación es útil para explicar la importancia del ensayo mental en los deportistas y en las personas experimentadas respecto a una tarea concreta. En cuarto lugar, las neuronas motoras y premotoras activadas durante una tarea particular no son las mismas a lo largo del tiempo sino que cambian progresivamente a medida que la realización de la tarea se automatiza.

Las áreas motoras suplementaria y presuplementaria desempeñan un papel importante en las secuencias de aprendizaje de los movimientos

Las acciones motoras suelen autoiniciarse, sin que exista un estímulo ambiental para su provocación. Casi 1 segundo antes de que se autoinicie un movimiento voluntario, en el electroencefalograma (EEG) de las regiones premotoras mediales, donde se sitúa el área motora suplementaria, se observa un desplazamiento negativo característico en los potenciales corticales. Este potencial negativo, denominado *potencial preparatorio* o potencial Bereitschaft, señala la planificación que se produce antes de que el movimiento sea ejecutado.

La región responsable de este potencial negativo ha sido localizada con mayor precisión en un estudio en el que se compararon los incrementos del flujo sanguíneo cerebral regional (una medición del aumento en la actividad neuronal) durante la realización de secuencias simples, complejas e imaginadas del movimientos de los dedos. Las secuencias de movimientos complejos requieren una planificación mayor que los movimientos repetitivos simples. Los movimientos complejos imaginados podrían necesitar la misma cantidad de planificación que los movimientos reales. Como era de esperar, durante las flexiones forzadas y repetitivas de los dedos sobre un cilindro con un muelle los incrementos del flujo sanguíneo cerebral regional se observaron casi exclusivamente en la región sensitivomotora primaria contralateral de control de la mano. Los movimientos con secuencia compleja de los dedos se acompañaron de incrementos del flujo sanguíneo cerebral regional en el área motora suplementaria. Un hecho muy notable es que, cuando la secuencia compleja de movimientos de los dedos era sólo imaginada, el flujo sanguíneo cerebral regional aumentaba en una zona anterior al área motora suplementaria, en ambos lados (Fig. 38-17). Esta zona, el área motora presuplementaria, proporciona la principal aferencia al área motora suplementaria y se expone con detalle más adelante.

La función específica que desempeña el área motora suplementaria en la representación interna de las secuencias de movimientos se estudió en otro experimento en el que se obtuvieron registros de las neuronas de la corteza motora primaria, del área motora suplementaria y de las áreas premotoras laterales de monos mientras que los animales realizaban dos variaciones de una tarea con *intervalo tras instrucciones*. En este tipo de tarea, se enseña qué movimientos se deben hacer y posteriormente se muestra una señal que indica cuándo se deben hacer los movimientos. Los monos incluidos en el experimento recibieron instrucciones para tocar tres paneles en una secuencia específica. En una de las variaciones, la

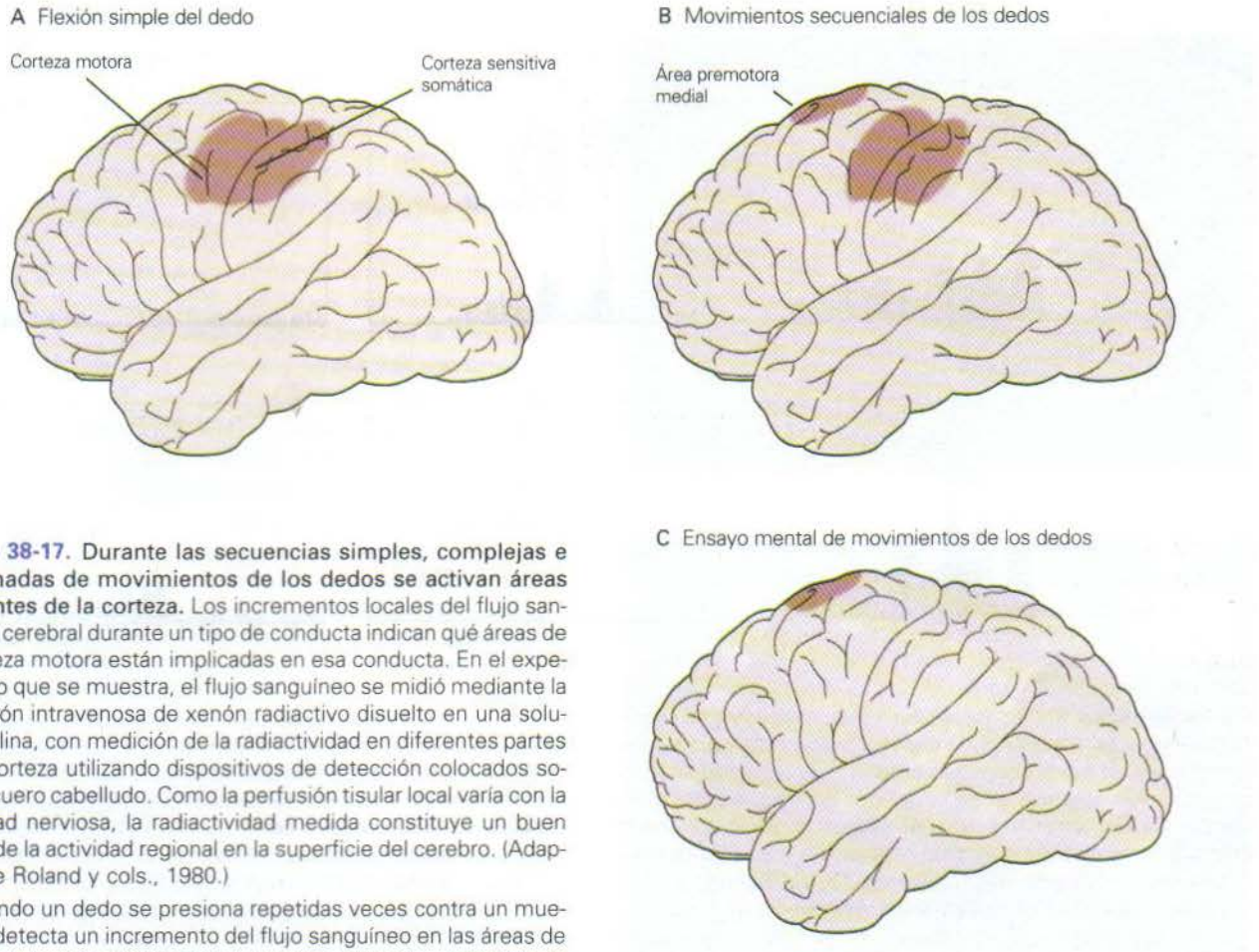


Figura 38-17. Durante las secuencias simples, complejas e imaginadas de movimientos de los dedos se activan áreas diferentes de la corteza. Los incrementos locales del flujo sanguíneo cerebral durante un tipo de conducta indican qué áreas de la corteza motora están implicadas en esa conducta. En el experimento que se muestra, el flujo sanguíneo se midió mediante la inyección intravenosa de xenón radiactivo disuelto en una solución salina, con medición de la radiactividad en diferentes partes de la corteza utilizando dispositivos de detección colocados sobre el cuero cabelludo. Como la perfusión tisular local varía con la actividad nerviosa, la radiactividad medida constituye un buen índice de la actividad regional en la superficie del cerebro. (Adaptado de Roland y cols., 1980.)

A. Cuando un dedo se presiona repetidas veces contra un muelle, se detecta un incremento del flujo sanguíneo en las áreas de control de la mano de las cortezas motora primaria y sensitiva. El incremento en el área motora está relacionado con la ejecución de la respuesta, mientras que el incremento en el área sensitiva refleja la activación de receptores periféricos.

B. Durante una secuencia compleja de movimientos de los dedos, el incremento del flujo sanguíneo se extiende hasta el área premotora medial, que comprende el área motora suplementaria (SMA) y el área motora presuplementaria (preSMA).

C. Durante el ensayo mental de la misma secuencia ilustrada en la parte B, el flujo sanguíneo aumenta únicamente en el área motora medial.

instrucción fue visual: se colocaron los tres paneles en una secuencia que los monos debían seguir. En la otra variación, se entrenó a los monos para realizar una secuencia previamente memorizada. Como era de esperar, las neuronas de la corteza motora primaria generalmente descargaron antes y durante los movimientos respecto al mismo grado de secuencias visualmente guiadas y memorizadas. Por el contrario, muchas neuronas del área motora suplementaria sólo se activaron antes y durante la realización de una secuencia memorizada. Con respecto a las neuronas del área premotora lateral se observó lo contrario (Fig. 38-18). Además, la descarga relacionada con el movimiento en algunas neuronas del área motora suplementaria es específica para una secuencia particular de movimientos, como el empuje tras la bajada de una palanca. Las células no se activan por otras combinaciones de los mismos movimientos. Por tanto, el área motora suplementaria parece estar implicada en las secuencias de movimientos de preparación memorizadas en ausencia de datos visuales.

La principal aferencia cortical al área motora suplementaria procede del área motora presuplementaria (véase la Fig. 38-4). Esta región se proyecta únicamente en el área motora suplementaria y no presenta una somatotopia clara. Así como el área motora suplementaria está implicada en el establecimiento de programas motores para las secuencias aprendidas, se considera que el área motora presuplementaria lo está en el aprendizaje de estas secuencias. Por ejemplo, en uno de los estudios realizados el área motora presuplementaria se activó preferentemente mientras que los sujetos participantes en el estudio aprendían una nueva secuencia de movimientos de presión sobre botones; el área motora suplementaria sólo se activó durante la realización de los movimientos, una vez que habían sido aprendidos. Este aprendizaje motor implica probablemente un intercambio continuo

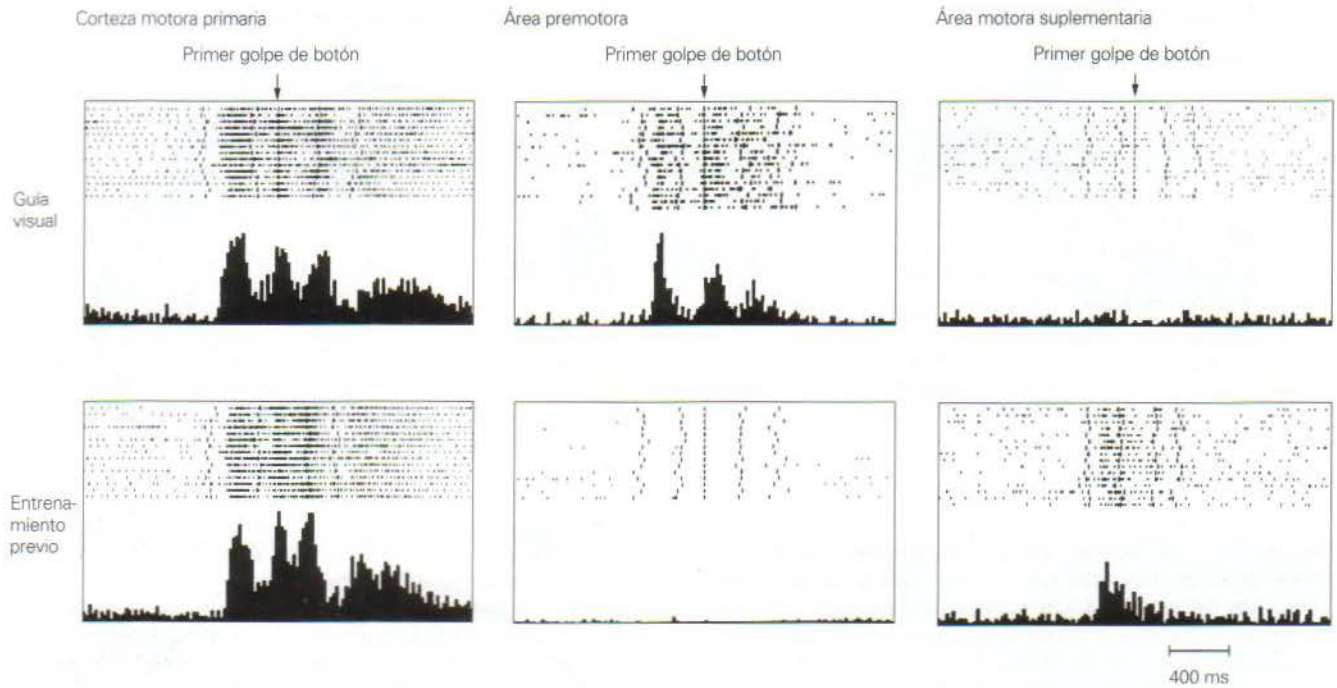


Figura 38-18. La actividad celular en la corteza motora depende de si la secuencia de movimientos está guiada por datos visuales o por entrenamiento previo. Se instruyó a monos para presionar tres botones en una secuencia presentada por tres paneles luminosos o en una secuencia que habían aprendido previamente. Tras las instrucciones para realizar la secuencia observada o la secuencia entrenada, estableció un intervalo antes de que el animal recibiera una señal para iniciar el movimiento. Los gráficos de trama representan la descarga celular antes y durante el movimiento en 16 ensayos, y el histograma muestra la actividad sumada de todos los ensayos. Los datos están alineados con respecto al inicio del primer golpe de botón. La célula de la corteza primaria se activó si la secuencia realizada era la aprendida en el entrenamiento previo o la guiada mediante los paneles luminosos. La célula del área premotora lateral se activó únicamente cuando el animal utilizó la secuencia guiada por datos visuales, mientras que la célula del área motora suplementaria se activó únicamente cuando el animal utilizó la secuencia entrenada. (Tomado de Mushiake, 1991.)

de información con la corteza prefrontal (área 46) y con otras zonas de la corteza.

Cuando se consiguen habilidad y destreza, el control nervioso de la realización de la tarea también se puede desplazar desde el área motora suplementaria hasta la corteza motora primaria. En un estudio reciente efectuado con monos, la actividad premovimiento en el área motora suplementaria durante la realización de una tarea de presión sobre teclas desapareció al cabo de 12 meses de entrenamiento. Posteriormente, una lesión experimental practicada en la corteza motora primaria derecha de estos monos con entrenamiento intenso causó debilidad en los dedos izquierdos, afectando por tanto de manera importante a la capacidad de los animales para realizar la tarea. Al cabo de 21 días, los monos se habían recuperado lo suficiente como para presionar las teclas con la misma destreza que antes de la lesión. Al cabo de otros 22 días, en los monos en los que se había efectuado la lesión los registros del área motora suplementaria demostraron que las neuronas eran nuevamente muy activas antes del movimiento.

De la misma manera que la práctica habitual influye en la extensión de la representación motora en la corteza motora primaria, se observa un desplazamiento en la representación dentro de la corteza motora suplementaria a medida que la tarea que hay que hacer pasa de ser nueva a ser automática. Por el contrario, la recuperación de la función tras la lesión de la corteza motora primaria representa un nuevo reto de aprendizaje en el cual participan de nuevo las áreas motoras suplementaria y quizá presuplementaria.

Las áreas premotoras laterales contribuyen a la selección de la acción y a las transformaciones sensitivomotoras

La selección de la acción apropiada puede ser el resultado de una reflexión interna, que puede implicar la evocación de imágenes mentales. Sin embargo, con mayor frecuencia las acciones representan respuestas a señales visuales o auditivas. Estas señales pueden significar que una acción particular es requerida de manera inmediata

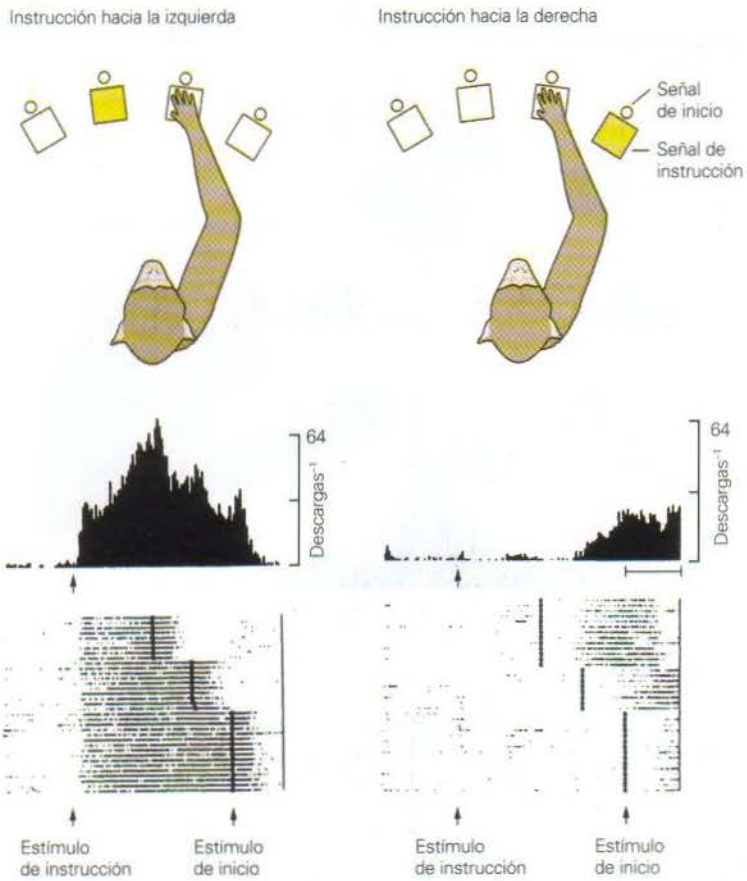


Figura 38-19. Una neurona relacionada con la preparación en el área premotora dorsal se activa mientras el mono se prepara para realizar un movimiento hacia la izquierda. Una señal de instrucción (iluminación de uno de cuatro paneles) indica al mono qué panel debe apretar cuando se presenta una señal de inicio (iluminación de un diodo emisor de luz cercano). En los gráficos de trama, cada punto de cada línea representa un pico en la neurona registrada. Cada línea corresponde a un ensayo, y los ensayos sucesivos están alineados en el inicio de la señal de instrucción. El retraso entre la señal de instrucción y la señal de inicio osciló de manera aleatoria entre tres valores. En los gráficos de trama y en los histograma, las respuestas obtenidas con cada uno de los intervalos aparecen agrupadas para mostrar que la descarga de la neurona coincide con la señal de instrucción y que dura hasta que tiene lugar la respuesta tras la señal de inicio. (Tomado de Weinrich y Wise, 1982.)

(p. ej., una luz roja que nos indica parar) o que es inminente algún tipo de situación en la que es necesaria una acción concreta (p. ej., una luz amarilla que indica un cambio inminente a luz roja). La capacidad para aprender nuevas respuestas de adaptación frente a estímulos ambientales concretos es crucial para el movimiento eficaz y preciso.

Hemos visto que la actividad relacionada con la preparación se genera en la corteza motora primaria y en el área motora suplementaria antes de que se ejecute el movimiento. En la corteza motora primaria, esta actividad representa parámetros específicos de un movimiento particular; en el área motora suplementaria representa un orden específico de respuestas. En las áreas premoto-

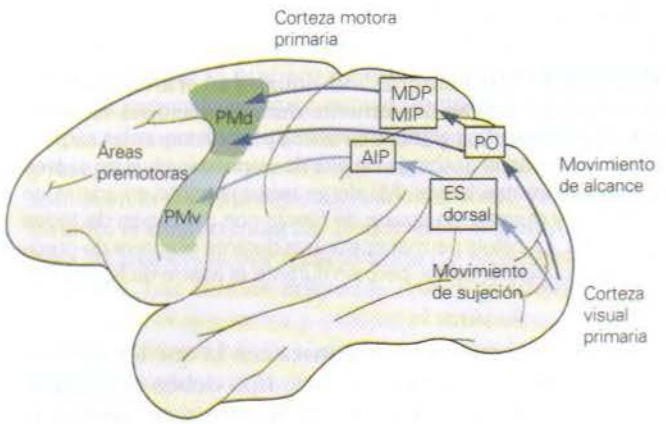


Figura 38-20. Las transformaciones visuomotoras necesarias para los movimientos de alcance y sujeción implican a dos vías diferentes desde la corteza visual primaria hasta las áreas premotoras.

Movimiento de alcance. Una vía conecta el área extraestriada parieto-occipital (**PO**) y el área premotora dorsal (**PMd**). Algunas de estas conexiones alcanzan directamente el PMd, mientras que otras establecen pasos intermedios a través de las áreas del surco intraparietal: las áreas parietal dorsal medial (**MDP**) e intraparietal medial (**MIP**). Este sistema es el responsable de transformar la información visual relativa a la localización de los objetos en el espacio extrapersonal en información relativa a la dirección durante el movimiento de alcance.

Movimiento de sujeción. Una vía conecta la corteza extraestriada (**ES**) dorsal y el área premotora ventral (**PMv**) a través del área intraparietal anterior (**AIP**). Este sistema es responsable de transformar la información visual relativa a las propiedades de los objetos, como la forma y el tamaño, en órdenes para la sujeción efectiva.

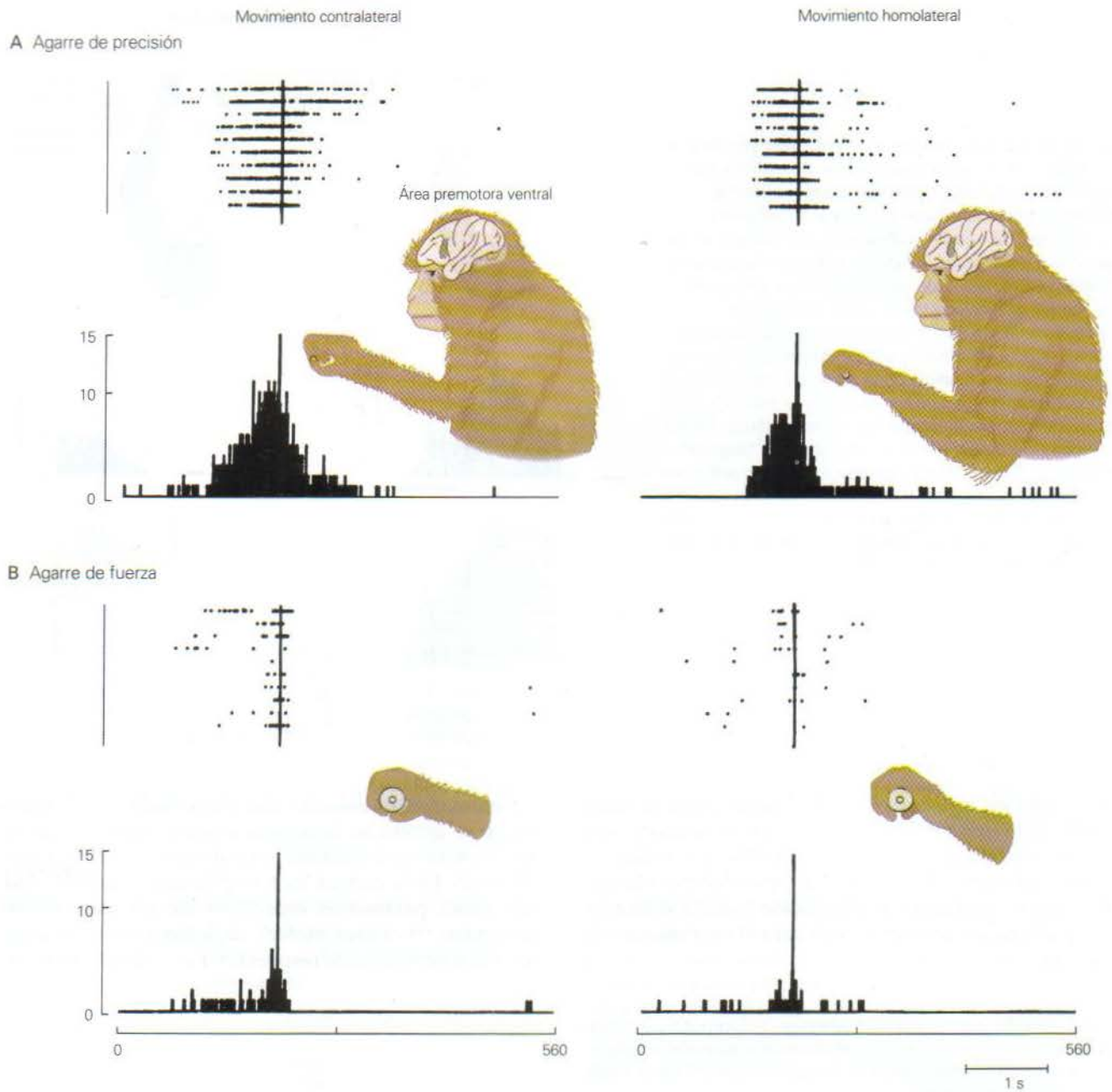


Figura 38-21. Las neuronas individuales en el área premotora ventral se activan únicamente durante acciones específicas de la mano. Los gráficos de trama y los histogramas acumulados muestran la descarga de una neurona individual en el área premotora ventral lateral (F5) de un mono durante un agarre de precisión y durante un agarre de fuerza con utilización de todos los dedos. La célula permanece activa durante el agarre de precisión con cualquier brazo, pero no durante el agarre de fuerza con cualquier brazo. Por tanto, su actividad es específica para el tipo de agarre realizado por cualquiera de las dos manos. El hecho de que la neurona permanezca activa durante el movimiento de ambos brazos excluye la posibilidad de que esta diferencia se deba únicamente a los patrones diferentes de activación corticoespinal requeridos por ambos agarres; si fuera así, sólo se produciría una activación contralateral. (Tomado de Rizzolatti y cols., 1996.)

ras laterales representa la manera con la que los estímulos visuales o sensoriales de otro tipo deben ser utilizados para dirigir el movimiento. Característicamente, la actividad relacionada con la preparación en el área premotora persiste durante todo el intervalo que existe entre una señal de anticipación y la señal para la realización del movimiento (Fig. 38-19).

La actividad relacionada con la preparación en el área premotora dorsal lateral está vinculada predominantemente con estímulos sensitivos que no implican señales

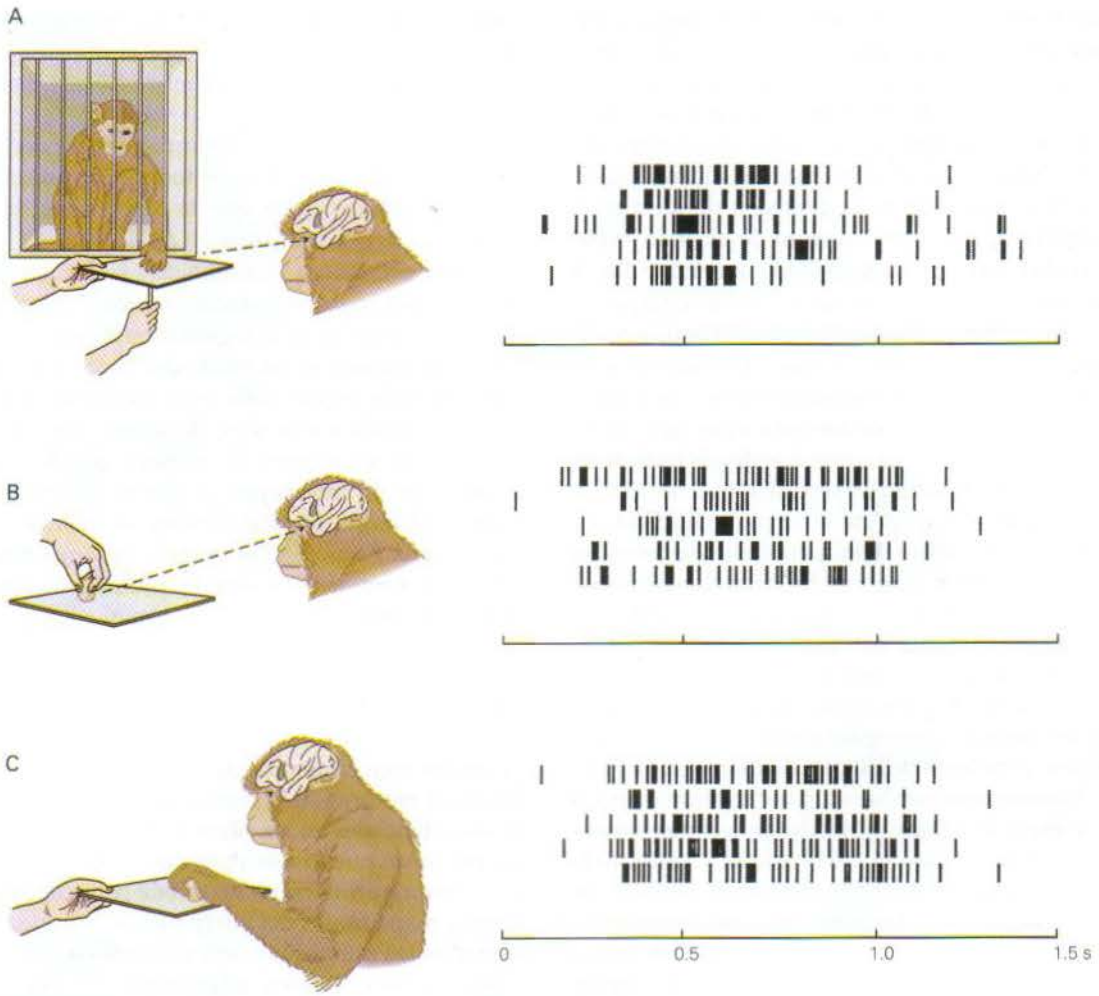


Figura 38-22. Una célula individual del área premotora ventral se activa si el mono hace una tarea u observa a algún otro sujeto que la realiza. El hecho de que durante la acción y durante la observación se active la misma célula sugiere que ésta está implicada en la representación abstracta de la tarea motora.

A. Actividad en la neurona mientras el mono observa cómo otro mono realiza un agarre de precisión.

B. Actividad en la misma neurona cuando el mono observa al investigador realizar el agarre de precisión.

C. Actividad en la misma neurona cuando es el propio mono el que realiza el agarre de precisión. (Tomado de Rizzolotti y cols., 1996.)

espaciales para dirigir el movimiento. Por ejemplo, el estímulo podría ser una luz en un lugar que no está relacionado con la dirección del movimiento que va a ejecutarse. Por tanto, el área premotora dorsal lateral está implicada en el aprendizaje para asociar un fenómeno sensitivo concreto con un movimiento específico (aprendizaje asociativo). En congruencia con ello, los monos con lesiones en el área premotora dorsal lateral tienen dificultades con el aprendizaje asociativo. En un estudio, se enseñó a los monos a asociar el movimiento de empuje o retracción de palanca de mando con una luz de fondo concreta (roja o azul). Posteriormente, se extirpó la corteza premotora lateral de ambos hemisferios, y se volvió a entrenar a los animales dos semanas después de la intervención. Aunque los monos podían ejecutar sin problemas los movimientos requeridos, ninguno de ellos fue capaz de volver a aprender la asociación entre el color de la luz de fondo y el movimiento concreto de empuje o retracción.

Los movimientos de alcance y prensión están mediados por canales parietopremotores distintos

Los movimientos dirigidos a un objetivo requieren la transformación de las representaciones sensoriales del ambiente en señales de control muscular, un proceso que

se denomina *transformación sensitivomotora*. El movimiento de alcance, que es un movimiento dirigido a un objetivo, requiere que la información visual acerca de la localización y de la posición del miembro superior se utilice para especificar características esenciales del movimiento del brazo. Además, el movimiento de alcance suele estar acoplado al movimiento de prensión de un objeto.

Los parámetros para el movimiento de alcance, especialmente la dirección y la intensidad, dependen de la localización del objetivo en relación con el cuerpo, el hombro y la mano. La prensión, por el contrario, está relacionada principalmente con la forma y las dimensiones del objeto. El movimiento de prensión implica en primer lugar una separación de los dedos suficiente para abarcar el objeto y, después, el cierre de los dedos cuando el objeto queda debajo de ellos. La separación de los dedos se produce durante el transporte de la mano hacia el objeto. Por tanto, la cinemática del movimiento de prensión depende del objeto en sí mismo y no de su localización. Los movimientos de alcance y prensión son conductas interesantes para estudiar y comprender mejor el proceso de transformación visual motora.

Los datos anatómicos y los registros de células individuales han demostrado que existen canales parieto-premotores paralelos, pero separados, que median las transformaciones visuomotoras necesarias para los movimientos de alcance y prensión (Fig. 38-20). Durante el movimiento de alcance, las neuronas del área parietal 5 codifican la dirección del movimiento pero se descargan después de las neuronas premotoras dorsales, con las cuales están conectadas. Estas neuronas podrían controlar los movimientos progresivos y mejorar la planificación y ejecución de los movimientos subsiguientes de alcance por parte de las áreas premotoras.

Durante el movimiento de prensión, se activan diferentes neuronas en el área premotora ventral lateral del mono en relación con las diferentes acciones de la mano y con las distintas formas del objeto. Estas neuronas están activas durante el movimiento de alcance, mucho antes de que los dedos inicien el movimiento de prensión. Además, durante los diferentes patrones de configuración de la mano se activan células distintas. Algunas neuronas sólo están activas cuándo la acción es un agarre de precisión; otras sólo lo están cuando la acción es un movimiento de golpear con fuerza para conseguir alimentos; todavía otras sólo se activan cuando la acción es un agarre de fuerza (Fig. 38-21A). De esta manera, las células del área premotora ventral lateral parecen dirigir los actos motores que pueden estar mediados por información visual relativa a la forma del objeto y recibida desde la corteza parietal posterior. Otro grupo de neuronas se descarga si el objeto es prendido o mordido.

En el área premotora ventral lateral se ha descubierto un tipo exclusivo de neurona. Al igual que otras, estas neuronas se activan cuando el mono ejecuta un movimiento específico de prensión, y también lo hacen cuando el mono observa el mismo movimiento realizado por otro mono o incluso por el investigador. Estas neuronas han recibido el nombre de *neuronas en espejo* (Fig. 38-22).

Todas estas diferentes neuronas comparten la característica de codificar un vocabulario de conductas dirigidas a un objetivo, más que la manera con la que estas conductas deben realizarse.

El área premotora ventral recibe su principal aferencia de neuronas con propiedades similares relacionadas con la tarea y situadas en la región intraparietal anterior, una región localizada en el fondo del surco intraparietal. Se han obtenido registros de estas neuronas mientras que un mono realiza una serie de tareas con interruptores. Las células se activan de manera selectiva cuando el mono coge un interruptor concreto y también lo hacen cuando el mono fija visualmente el mismo interruptor, sin cogerlo. Estas células pueden desempeñar un papel en la transformación en señales motoras de las dimensiones de un objeto en el espacio visual.

Resumen

Nuestros conocimientos de la organización funcional de las áreas motoras en la corteza cerebral han sufrido cambios sustanciales en los últimos años a medida que se ha aceptado un nuevo concepto del control cortical. La corteza motora primaria ya no puede considerarse como un simple mapa motor del cuerpo en el que aparecen representados los músculos o articulaciones adyacentes en zonas corticales también adyacentes. En vez de ello, los músculos y articulaciones individuales están representados de manera repetida en un complejo mosaico que hace posible que la corteza organice las combinaciones de movimientos más adecuadas para las tareas específicas. Cada músculo y cada articulación aparecen representados por una disposición columnar de neuronas cuyos axones se ramifican y establecen conexiones con varios núcleos motores relacionados funcionalmente. Esta ramificación es más modesta en las células que controlan los músculos distales, lo que determina que estos músculos tengan un control más independiente.

Además de terminar en las neuronas motoras medulares, las neuronas corticoespinales también terminan en interneuronas de la médula espinal. Estas conexiones pueden establecer circuitos reflejos y permiten que los movimientos voluntarios se aprovechen de estos circuitos medulares dado que facilitan el enlace entre las aferencias sensitivas locales y las eferencias.

Diversas poblaciones de neuronas corticales motoras parecen desempeñar funciones especializadas en la determinación de características específicas del rendimiento motor. Las características de estas diferentes poblaciones y su distribución en las áreas motoras de la corteza indican una organización jerárquica de las tareas moto-

ras. Por tanto, la mayor parte de las neuronas de la corteza motora primaria se activan sólo durante un período de tiempo muy corto antes y durante el movimiento. Las neuronas de la corteza motora primaria difieren de las neuronas motoras medulares en que las primeras se activan sólo en relación con ciertas tareas y patrones espaciales de activación muscular (p. ej., la realización de un agarre de precisión frente a un agarre de fuerza), en que codifican un nivel más restringido de fuerza contráctil que las neuronas motoras medulares y en que algunas incluso codifican disminuciones de la fuerza. Los detalles cinemáticos del movimiento están determinados por unos códigos de población que representan la actividad sumada de poblaciones enteras de neuronas.

Al contrario que las neuronas de la corteza motora primaria, las neuronas relacionadas con el movimiento y localizadas en las áreas premotoras se pueden activar durante movimientos que están relacionados con tareas específicas, pero no con otros movimientos, para codificar una característica más global del movimiento. Las neuronas relacionadas con la preparación, que son relativamente escasas en la corteza motora primaria, son más abundantes en las áreas premotoras. Estas células son activas en ausencia de una conducta manifiesta, como ocurre durante un retraso entre las instrucciones para realizar una tarea y la ejecución de la misma. Algunas codifican la aparición de una respuesta tras un cierto retraso; otras codifican una transformación sensitivomotora (p. ej., «mover siempre a 180 grados del estímulo visual»). Por tanto, de la misma forma que existe una jerarquía del control motor medular y supramedular, también existe una jerarquía de representaciones neuronales de las características de cada tarea dentro de las diferentes áreas corticales.

La planificación y la ejecución del movimiento voluntario están basadas en transformaciones sensitivomotoras en las que las representaciones del ambiente externo están integradas en programas motores. Esta intervención es el producto de áreas premotoras y motoras primarias que operan en conjunto con áreas sensitivas y de asociación. Hemos visto un ejemplo de ello en la comunicación entre las áreas parietales y motoras durante el movimiento de alcance guiado visualmente.

Al contrario que los movimientos reflejos, los movimientos voluntarios tienen gran capacidad de adaptación: incrementan su velocidad y precisión con la práctica repetida de los mismos. Esta adaptabilidad puede reflejar un proceso de optimización en el que, con el entrenamiento, son seleccionados (entre las conexiones sensitivomotoras redundantes) circuitos mínimos necesarios para conseguir un tipo de conducta. Este proceso de optimización podría ser el responsable del desplazamiento observado en los parámetros particulares de codificación del movimiento entre un grupo de células y otro, o entre un área de la corteza y otra, a medida que se desarrolla la habilidad o destreza.

Una conducta nueva requiere inicialmente el procesamiento en múltiples áreas motoras y parietales, y debe ser vigilada continuamente para detectar errores y modificarlos. A medida que la conducta se hace más precisa, disminuye la necesidad de muestreo de las aferencias sensitivas y de actualización del programa motor, así como también la necesidad de capacidad de computación en las grandes redes. Por ejemplo, el área motora presuplementaria permanece activa durante el aprendizaje de una conducta, pero disminuye su actividad a medida que se desarrolla el aprendizaje. Tras largos períodos de práctica, cuando la conducta se convierte en automática, cesa la actividad en el área motora suplementaria.

John Krakauer
Claude Ghez

Lecturas seleccionadas

Dum R, Strick PL. 1996. The corticospinal system: a structural framework for the central control of movement. In: LB Rowell, JT Sheperd (eds). *Handbook of Physiology.* Section 12, *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems.* Oxford: Oxford Univ. Press (for the American Physiological Society).

Jeannerod M. 1997. *The Cognitive Neuroscience of Action.* Cambridge, MA: Oxford.

Picard N, Strick PL. 1996. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. Cerebral Cortex 6:342-353.

Porter R, Lemon R. 1993. *Corticospinal Function and Voluntary Movement.* Oxford: Clarendon.

Rothwell J. 1994. *Control of Human Voluntary Movement,* 2nd ed. London: Chapman & Hill.

Referencias

Aizawa H, Inase M, Mushiake H, Shima K, Tanji J. 1991. Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. Exp Brain Res 84:668-671.

Asanuma H, Rosen I. 1972. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. Exp Brain Res 14:243-256.

Betz V. 1874. Anatomischer Nachweis zweier Gehimcentra. Centralbl Med Wiss 12:578-580, 595-599.

Brinkman C. 1984. Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. J Neurosci 4:918-929.

Cheney PD, Fetz EE. 1980. Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. J Neurophysiol 44:773-791.

Deecke L, Kornhuber HH. 1969. Distribution of readiness potential, pre-motion positivity and motor potential of the human cerebral cortex preceding voluntary finger movements. Exp Brain Res 7:158-168.

Evarts EV. 1966. Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. J Neurophysiol 29:1011-1027.

Evarts EV. 1968. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. J Neurophysiol 31:14-27.

Evarts EV, Tanji J. 1976. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey. J Neurophysiol 39:1069-1080.

Fetz EE, Cheney PD. 1980. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. J Neurophysiol 44:751-772.

Fetz EE, Cheney PD, German DC. 1976. Corticomotoneuronal connections of precentral cells detected by postspike averages of EMG activity in behaving monkeys. Brain Res 114:501-510.

Fritsch G, Hitzig E. 1870. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. Arch Anat Physiol Wiss Med, pp. 300-332.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT. 1982. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. J Neurosci 2:1527-1537.

Goldberger ME. 1972. Restitution of function in the CNS: the pathologic grasp in *Macaca mulatta*. Exp Brain Res 15:79-96.

Halsband U, Freund HJ. 1990. Premotor cortex and conditional motor learning in man. Brain 113:207-222.

He SQ, Dum RP, Strick PL. 1995. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the medial surface of the hemisphere. J Neurosci 15:3284-3306.

Hebb DO, Donderi DC. 1987. *Textbook of Psychology*, 4th ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.

Hepp-Reymond MC, Trouche E, Wiesendanger M. 1974. Effects of unilateral and bilateral pyramidotomy on a conditioned rapid precision grip in monkeys *(Macaca fascicularis)*. Exp Brain Res 21:519-527.

Jackson JH. 1931. *Selected Writing of John Hughlings Jackson*, Vol. 1. J. Taylor (ed). London: Hodder & Stoughton.

Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. 1976. Disynaptic inhibition of spinal motoneurons from the motor cortex in the monkey. J Physiol 258:467487.

Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping objects: the cortical mechanisms of visuomotor transformation. Trends Neurosci 18:314-320.

Jeannerod M, Decety J. 1995. Mental motor imagery: a window into the representational stages of action. Curr Opin Neurobiol 5:727-732.

Kalaska JF. 1996. Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. Can J Physiol Pharmacol 74:483—498.

Kalaska JF, Cohen DA, Hyde ML, Prud'homme M. 1989. A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex using a two-dimensional reaching task. J Neurosci 9:2080-2102.

Kalaska JF, Crammond DJ. 1995. Deciding not to go: neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. Cerebral Cortex 5:410-428.

Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerlieder LG. 1995. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. Nature 377:155-158.

Leyton ASF, Sherrington ES. 1917. Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orangutan, and gorilla. Q J Exp Physiol 11:135-222.

Lundberg A. 1979. Multisensory control of spinal reflex pathways. Prog Brain Res 50:11-28

Lynch JC, Mountcastle VB, Talbot WH, Yin TCT. 1977. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. J Neurophysiol 40:362-389.

Maier MA, Bennett KMB, Hepp-Reymond MC, Lemon RN. 1993. Contribution of the monkev corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. J Neurophysiol 69:772-785.

Moll L, Kuypers HGJM. 1977. Premotor cortical ablations in monkeys: contralateral changes in visually guided reaching behavior. Science 198:317-319.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. 1975. Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations with extrapersonal space. J Neurophysiol 38:871-908.

Mushiake H, Inase M, Tanji J. 1991. Neuronal activity in the primate premotor, supplementary, and precentral motor cortex during visually guided and internally determined sequential movements. J Neurophysiol 66:705-718.

Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. 1996. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 272: 1791-1794.

Passingham RE. 1985. Premotor cortex: sensory cues and movement. Behav Brain Res 18:175-186.

Passingham RE, Perry VH, Wilkinson F. 1983. The long term effects of removal of sensory motor cortex in adult and rhesus monkev. Brain 106:675-705.

Penfield W, Rasmussen T. 1950. *The Cerebral Cortex of Man. A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Macmillan.

Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Lupino G, Matelli M. 1988. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. II. Area F5 and the control of distal movement. Exp Brain Res 71:491-507.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallesi V, Fogassi L. 1996. Premotor cortex and the recognition of motor actions. Brain Res Cogn Brain Res 3:131-141.

Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. 1980. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. J Neurophysiol 43:118-136.

Sanes JN, Suner S, Donoghue JP. 1990. Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. Exp Brain Res 79:479491.

Schell GR, Strick PL. 1984. The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. J Neurosci 4:539-560.

Schieber MH, Hibbard LS. 1993. How somatotopic is the motor cortex hand area? Science 261:489-492.

Shima K, Aya K, Mushiake H, Inase M, Aizawa H, Tanji J.

1991. Two movement-related foci in the primate cingulate cortex observed in signal-triggered and self-paced forelimb movements. J Neurophysiol 65:188-202.

Smith AM, Hepp-Reymond MC, Wyss UR. 1975. Relation of activity in precentral cortical neurons to force and rate of force change during isometric contractions of finger muscles. Exp Brain Res 23:315-332.

Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Haumann RA, Frith CD, Frackowiak R. 1995. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. J Neurophysiol 73:373-386

Weinrich M, Wise SI? 1982. The premotor cortex of the monkey. J Neurosci 2:1329-1345.

Woolsey CN. 1958. Organization of somatic sensory and motor areas of the cerebral cortex. In: HF Harlow, CN Woolsey (eds). *Biological and Biochemical Bases of Behavior*, pp. 63-81. Madison: Univ. Wisc. Press.

39

El control de la mirada

Seis sistemas de control neuronal mantienen la fóvea sobre el objetivo

- Un sistema de fijación activa mantiene los ojos sobre un objetivo estacionario
- El sistema de sacudidas oculares (movimientos sacádicos) dirige la fóvea hacia los objetivos de interés
- El sistema de persecución suave mantiene en la fóvea los objetivos en movimiento
- El sistema de movimiento de convergencia alinea los ojos para la visión de objetivos que están en diferentes planos

El ojo lo mueven seis músculos

- Los movimientos oculares permiten la rotación del ojo en la órbita
- Los seis músculos extraoculares forman tres pares complementarios
- Los músculos extraoculares están controlados por tres pares craneales
- Las neuronas motoras extraoculares indican la posición y la velocidad del ojo

Los circuitos motores para las sacudidas oculares están situados en el tronco encefálico

- Los movimientos de sacudida horizontales se generan en la formación reticular protuberancial
- Los movimientos de sacudida verticales se generan en la formación reticular mesencefálica
- Los pacientes con lesiones del tronco encefálico presentan déficit característicos en los movimientos oculares

Las sacudidas oculares están controladas por la corteza cerebral

- El tubérculo cuadrigémino superior integra la información visual y motora en señales oculomotoras que van al tronco encefálico
- La parte rostral del tubérculo cuadrigémino superior facilita la fijación visual
- Los ganglios basales inhiben el tubérculo cuadrigémino superior
- La corteza parietal controla la atención visual
- El campo ocular frontal envía una señal del movimiento específica al tubérculo cuadrigémino superior
- El control de los movimientos de sacudida oculares puede ser modificado por la experiencia

La persecución suave, la convergencia y la mirada son controladas por sistemas diferentes

- La persecución suave implica a la corteza cerebral, al cerebelo y a la protuberancia
- La convergencia está organizada en el mesencéfalo
- La mirada implica movimientos combinados de la cabeza y del ojo

Resumen

En los últimos capítulos hemos estudiado los sistemas motores que controlan los movimientos del cuerpo en el espacio. En éste y en los dos siguientes capítulos consideraremos los sistemas motores implicados en la mirada, el equilibrio y la postura. A medida que exploramos el mundo que nos rodea, estos sistemas actúan para estabilizar nuestro cuerpo, especialmente nuestros ojos, en el espacio. Al examinar estos sistemas motores nos haremos las siguientes preguntas: ¿cómo sabemos dónde estamos en el espacio? ¿Cómo compensamos los movimientos planificados y no planificados de la cabeza? ¿Cómo podemos permanecer de pie?

En este capítulo describiremos la organización del sistema motor ocular y la manera con que la información visual guía los movimientos oculares. En el próximo capítulo estudiaremos el sistema vestibular y cómo los reflejos vestibulares ajustan los ojos cuando se mueve la cabeza. En el tercer capítulo de esta secuencia (Capítulo 41) examinaremos cómo la información vestibular y la propioceptiva son utilizadas por el sistema motor esquelético para mantener la postura erecta, incluida la estabilización de la cabeza.

La importancia del sistema de la mirada radica en la anatomía ocular. Aunque el ojo puede detectar objetos en cualquier punto que esté enfrente de nosotros, vemos mejor con la *fóvea*, la zona especializada situada en el centro de la retina que tiene menos de 1 mm de diámetro y que detecta una pequeña fracción del campo visual, menor

que el diámetro de una luna llena. Cuando queremos examinar un objeto del mundo que nos rodea, debemos mover la fóvea hacia él. El *sistema de la mirada* realiza esta función a través de dos componentes: el *sistema oculomotor*, que mueve los ojos en la órbita, y el *sistema de movimiento de la cabeza*, que mueve las órbitas en el espacio. El sistema de la mirada también impide que la imagen de un objeto se mueva en la retina. Mantiene el ojo cuando la imagen está quieta y estabiliza la imagen cuando el objeto se mueve o se mueve la propia cabeza.

La estabilización de la fóvea cuando se mueve la cabeza requiere información acerca del movimiento de ésta. Esta información puede ser aportada por el sistema visual —debido a que la imagen se mueve en la retina cuando los ojos se mueven con la cabeza— pero este procesamiento visual es relativamente lento. En vez de ello, el sistema nervioso utiliza sensores del oído interno que detectan directamente el movimiento de la cabeza. La información relativa a los movimientos de la cabeza y a la posición de la cabeza en relación con la gravedad es procesada por el sistema vestibular. Esta información es utilizada por el reflejo vestibuloocular para mover directamente los ojos sin tener en cuenta la información visual del movimiento.

Seis sistemas de control neuronal mantienen la fóvea sobre el objetivo

Hermann Helmholtz y otros psicofísicos del siglo XIX que estudiaron la visión también tuvieron interés por el movimiento de los ojos. Estos investigadores se dieron cuenta de que el análisis de estos movimientos era esencial para el conocimiento de la percepción visual, pero no consideraron que existe más de un tipo de movimiento ocular. Sin embargo, en 1890 Edwin Landott descubrió que al leer los ojos no se mueven suavemente a lo largo de la línea de texto sino que realizan pequeños movimientos de sacudida, cada uno de los cuales se sigue de una pequeña pausa. Hacia 1902, Raymond Dodge pudo definir cinco sistemas distintos de movimientos que colocan a la fóvea sobre un objetivo y la mantienen en esa posición. Cada uno de estos sistemas de movimiento comparte la misma vía efectora, es decir, los tres grupos bilaterales de neuronas oculomotoras en el tronco encefálico.

Estos cinco sistemas corresponden a tres que mantienen la fóvea sobre un objetivo visual del ambiente, y dos que estabilizan el ojo durante el movimiento de la cabeza. Los *movimientos oculares de sacudida* (movimientos sacádicos) desplazan rápidamente la fóvea hasta un objetivo visual situado en la periferia. Los *movimientos suaves de persecución* mantienen sobre la fóvea la imagen de un objetivo en movimiento. Los *movimientos de convergencia* desplazan los ojos en direcciones opuestas de manera que la imagen queda ubicada en ambas fóveas. Los *movimientos vestibulooculares* mantienen fijas las imágenes en la retina durante los movimientos breves de la cabeza, y son iniciados por señales procedentes del sistema vestibular. Los *movimientos optocinéticos* mantienen las imágenes durante la rotación sostenida de la cabeza y son iniciados por estímulos visuales.

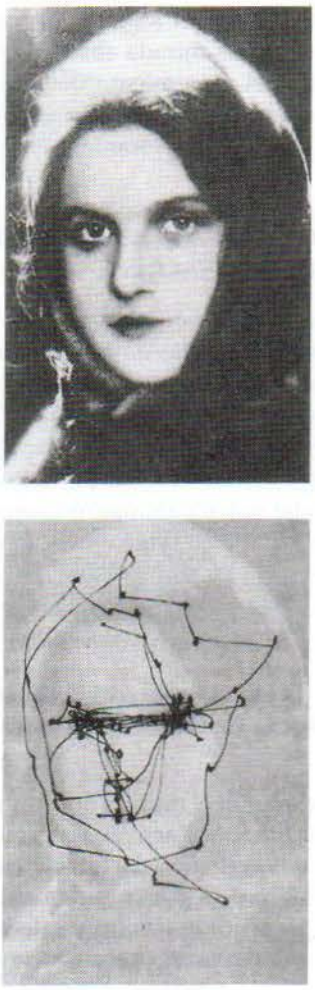


Figura 39-1. Los movimientos oculares de sacudida se utilizan para explorar el campo visual externo. Alfred Yarbus descubrió que el patrón de los movimientos oculares de un observador puede describir los objetos de su atención en el ambiente. En el experimento de Yarbus, un observador mira durante 1 minuto la imagen de una mujer. Las posiciones oculares resultantes aparecen superpuestas sobre la imagen de la mujer en forma de líneas negras. Se puede observar que los movimientos oculares se concentran sobre ciertas características de la cara. El ojo repite movimientos sobre los ojos y la boca de la mujer *(fijaciones)* y pasa menos tiempo sobre las posiciones intermedias. Los movimientos rápidos entre los puntos de fijación se denominan sacudidas. (Tomado de Yarbus, 1967.)

Excepto los movimientos de convergencia, todos los movimientos oculares son conjugados: cada ojo se mueve exactamente lo mismo y en la misma dirección. Los movimientos de convergencia son disconjugados: los ojos se mueven en direcciones diferentes y, en ocasiones, en un grado también diferente. Finalmente, hay ocasiones en las que el ojo debe permanecer sin movimiento en la órbita para poder examinar un objeto estacionario. Por

tanto, un sexto sistema, el *sistema de fijación*, mantiene quieto el ojo durante la mirada absorta. Esto requiere la supresión activa del movimiento del ojo. Los sistemas vestibular y optocinético se exponen en los Capítulos 40 y 41. Los cuatro sistemas restantes serán estudiados a continuación.

Un sistema de fijación activa mantiene los ojos sobre un objetivo estacionario

La visión es más precisa cuando los ojos están quietos. Cuando miramos un objeto de interés, un sistema nervioso de fijación impide de manera activa el movimiento de los ojos. Este sistema de fijación no está activo cuando estamos haciendo algo que no requiere visión, por ejemplo, cálculos aritméticos mentales. Algunos pacientes con trastornos del sistema de fijación —por ejemplo, los que presentan nistagmo congénito— tienen una visión mala no porque sus ojos sean patológicos sino porque no pueden mantener quietos los ojos lo suficiente para que el sistema visual trabaje de manera adecuada.

El sistema de sacudidas oculares (movimientos sacádicos) dirige la fóvea hacia los objetivos de interés

Nuestros ojos exploran el mundo que nos rodea mediante una serie de fijaciones activas conectadas por movimientos de sacudida (Fig. 39-1). El objetivo de la sacudida es mover los ojos lo más rápidamente posible. Los movimientos de sacudida son muy estereotipados; presentan una forma de onda típica con un incremento y una disminución suaves de la velocidad ocular. Las sacudidas son extremadamente rápidas y se producen en una fracción de segundo alcanzando velocidades de hasta 900°/s (Fig. 39-2). La velocidad de un movimiento ocular de sacudida está determinada únicamente por la distancia que existe entre el objetivo y la fóvea. Podemos modificar de manera voluntaria la amplitud y la dirección de nuestros movimientos oculares de sacudida, pero no podemos modificar su velocidad.

Habitualmente, no hay tiempo para que la retroalimentación visual cambie el curso del movimiento de sacudida; las correcciones de la dirección de estos movimientos se realizan en sacudidas sucesivas. Solo la fatiga, diversos fármacos y diversos procesos patológicos pueden disminuir la velocidad de los movimientos oculares de sacudida. Las sacudidas precisas se realizan no solamente sobre objetivos visuales sino también con respecto a sonidos, estímulos táctiles, recuerdos de localizaciones en el espacio e incluso órdenes verbales («ya visto»).

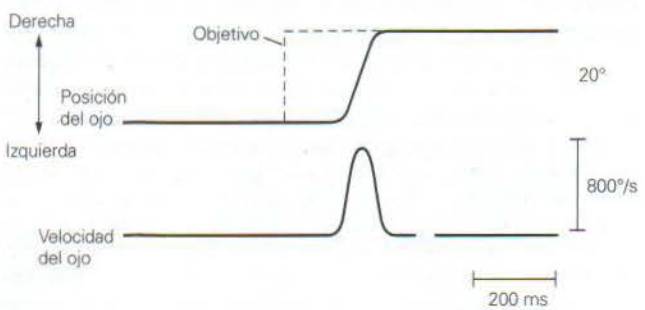


Figura 39-2. El movimiento de sacudida ocular en el ser humano. La figura representa la posición del ojo, la posición del objetivo y la velocidad del ojo en relación con el tiempo. Al inicio del gráfico, el ojo está sobre el objetivo, de manera que las gráficas que representan el ojo y el objetivo aparecen superpuestas. Súbitamente, el objetivo salta hacia la derecha (**línea de guiones**). Casi inmediatamente, 200 ms más tarde, el ojo se mueve para volver a colocar al objetivo sobre la fóvea. Se puede observar el suave perfil simétrico de velocidad. Como los movimientos oculares son rotaciones del ojo en la órbita, se describen en términos del ángulo de rotación. Asimismo, los objetos del campo visual se describen por el ángulo del arco que mantienen con el ojo. Un dedo pulgar, contemplado a una distancia similar a la longitud del brazo, mantiene un ángulo de aproximadamente 1°. Un movimiento de sacudida desde un lado del pulgar hasta el otro atraviesa 1° de arco.

El sistema de persecución suave mantiene en la fóvea los objetivos en movimiento

El sistema de persecución suave mantiene la imagen de un objetivo en movimiento al calcular la rapidez de este movimiento y generar el consiguiente movimiento de los ojos. Este sistema requiere un estímulo en movimiento para calcular la velocidad adecuada del ojo. Por tanto,

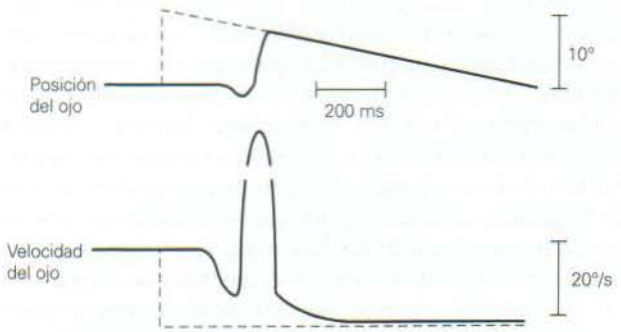


Figura 39-3. El movimiento de persecución suave ocular en el ser humano. La figura representa la posición del ojo respecto al tiempo y con superposición de la posición del objetivo (**línea de guiones**). La velocidad del ojo y del objetivo aparece representada debajo. En este ejemplo, se pidió al sujeto que ejecutara un movimiento de sacudida respecto a un objetivo que saltaba desde el centro de la mirada y después volvía a su posición inicial. Se puede observar que el primer movimiento que aparece en las gráficas de posición y velocidad es un movimiento de persecución suave con la misma velocidad que la del objetivo. Como se puede observar en la gráfica de posición del ojo, el ojo se mueve brevemente con *alejamiento* respecto al objetivo. El movimiento de sacudida permite al ojo ajustar su posición con objeto de captar el objetivo y, a partir de este momento, el movimiento de persecución suave mantiene el ojo sobre el objetivo. La gráfica de velocidad del movimiento de sacudida está acortada de manera que se pueda observar el movimiento sobre la escala del movimiento de persecución, un orden de magnitud más lento que el de sacudida.

una orden verbal o un estímulo imaginado no pueden generar un movimiento de persecución suave. Los movimientos de persecución suave tienen una velocidad máxima de aproximadamente 100°/s, mucho menor que la de los movimientos oculares de sacudida. Algunos fármacos, la fatiga, el alcohol e incluso la distracción degradan la calidad de estos movimientos.

Los sistemas de sacudida ocular y de persecución suave tienen sistemas de control central muy diferentes. Esto se demuestra mejor cuando un objetivo se aleja rápidamente desde el centro de la mirada y después se desplaza lentamente otra vez hacia el centro. El ojo inicia en primer lugar un movimiento de persecución lenta y después, paradójicamente, se *aleja* del objetivo con una velocidad similar a la de éste (Fig. 39-3).

El sistema de movimiento de convergencia alinea los ojos para la visión de objetivos que están en diferentes planos

Los sistemas oculares de persecución lenta y de sacudida producen movimientos conjugados de ambos ojos. Por el contrario, el sistema de convergencia produce movimientos disconjugados de los ojos. Cuando miramos un objeto que está cerca de nosotros, nuestros ojos rotan el uno hacia el otro, o *convergen*; cuando miramos un objeto que está lejos de nosotros, los ojos rotan alejándose entre sí, o *divergen* (Fig. 39-4). Estos movimientos disconjugados permiten que el objeto de interés se localice en el mismo lugar en ambas retinas, puesto que habitualmente los objetos ocupan planos ligeramente diferentes en las dos retinas. El sistema visual utiliza pequeñas diferencias de la posición retiniana, o *disparidad retiniana*, para crear una sensación de profundidad. El sistema de convergencia usa la disparidad retiniana para inducir movimientos disconjugados.

En un momento dado, no todo lo que vemos está enfocado en la retina. Cuando miramos algo que está cerca, los objetos lejanos aparecen borrosos. Cuando los ojos desplazan la mirada en profundidad, el nuevo objeto de interés debe ser enfocado. El músculo ciliar ajusta la curvatura del cristalino que enfoca sobre la retina la imagen exterior. Para enfocar el objeto, el sistema oculomotor controla el músculo ciliar, modificando de esta manera el radio de curvatura del cristalino para enfocar la imagen exterior sobre la retina. Este proceso se denomina *acomodación*.

La acomodación y la convergencia están relacionadas. La visión borrosa es el estímulo que induce la acomodación; siempre que se produce la acomodación, los ojos también presentan convergencia. De la misma forma, la disparidad retiniana inducen convergencia; siempre que los ojos presentan convergencia, también tiene lugar la acomodación. Al mismo tiempo, las pupilas experimentan una constricción transitoria para incrementar la profundidad de campo del foco. Los sistemas relacionados de acomodación, convergencia y constricción pupilar constituyen la *respuesta próxima*.

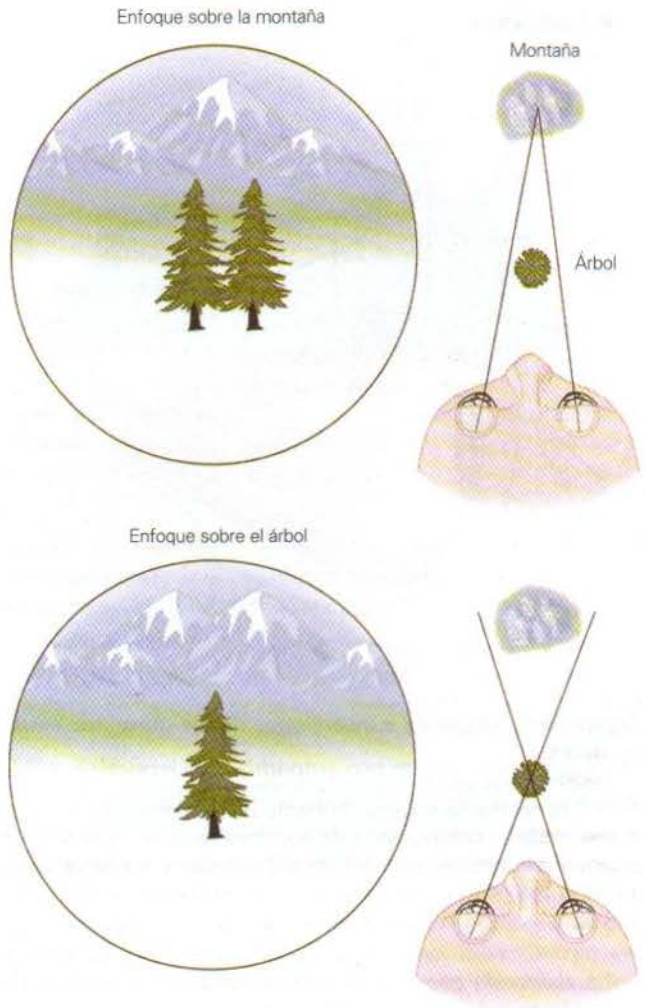


Figura 39-4. Movimientos de convergencia. Cuando el ojo enfoca sobre una montaña alejada, el árbol que está más cerca ocupa posiciones retinianas relativamente diferentes en ambos ojos y se ve como una imagen doble. Cuando el observador quiere mirar al árbol, el sistema de convergencia debe rotar cada ojo hacia dentro. Ahora, la imagen del árbol ocupa la misma posición en ambas retinas y se observa como un solo objeto, pero la montaña ocupa diferentes localizaciones en ambas retinas y aparece doble. (Tomado del Dr. F. A. Miles)

El ojo lo mueven seis músculos

Los movimientos oculares rotan el ojo en la órbita

Para comprender cómo se mueven los ojos es necesario conocer la geometría del ojo y de los músculos extraoculares. Para una buena aproximación, los movimientos oculares representan la rotación del globo ocular en el hueco constituido por la órbita. La orientación de los ojos se puede definir por tres ejes de rotación —horizontal, vertical y torsional— que presentan intersección en el centro del globo ocular; los movimientos oculares se describen como rotaciones alrededor de estos ejes.

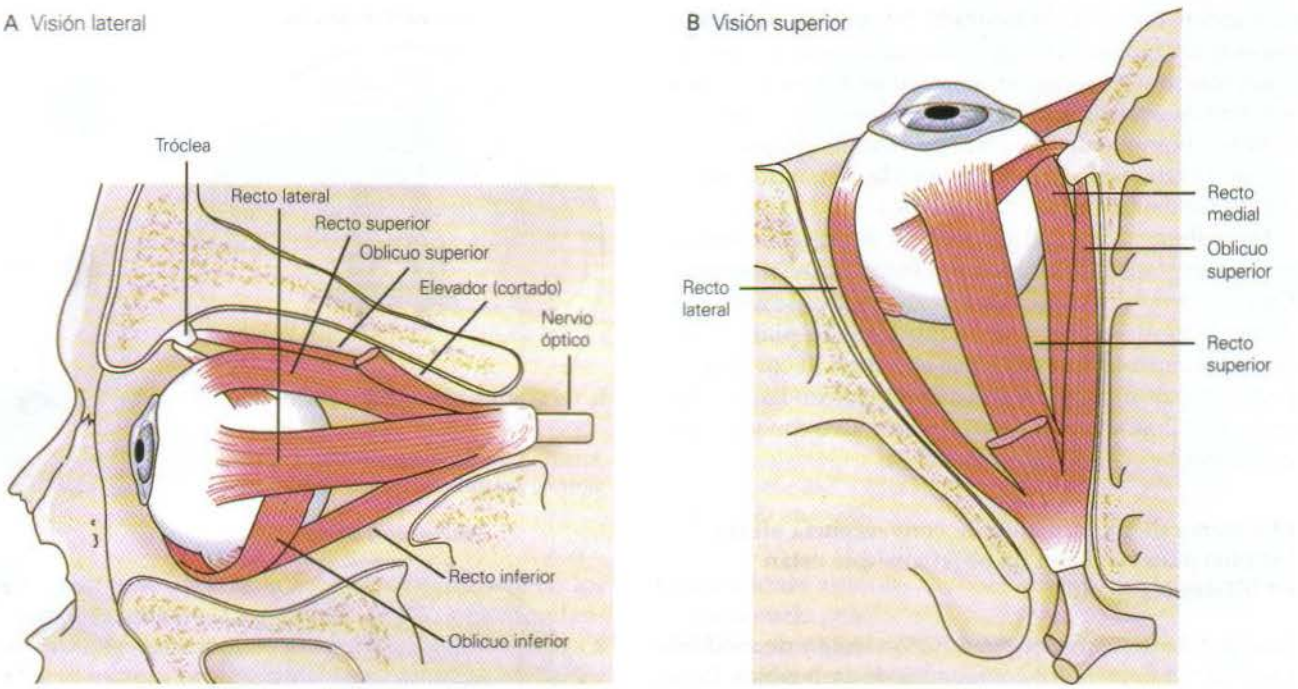


Figura 39-5. Orígenes e inserciones de los músculos extraoculares.

A. Visión lateral del ojo izquierdo después de quitar la pared orbitaria. Los rectos se insertan enfrente del ecuador del globo, de manera que su contracción rota la córnea hacia el músculo. Los oblicuos se insertan por debajo del ecuador y su contracción provoca la rotación de la córnea en dirección de alejamiento con respecto a la inserción. El músculo oblicuo superior pasa a través de una polea de hueso, la tróclea, antes de su inserción.

B. Visión superior del ojo izquierdo después de quitar el techo de la órbita. El recto superior pasa sobre el oblicuo superior y se inserta enfrente del mismo.

La *abducción* provoca la rotación del ojo alejándolo de la nariz, mientras que la *abducción* rota el ojo hacia la nariz. La *elevación* rota el ojo verticalmente hacia arriba; la *depresión* lo rota verticalmente hacia abajo. Los movimientos de torsión no modifican la línea de la mirada sino que rotan el ojo alrededor de la misma: la *intorsión* rota la parte superior de la córnea hacia la nariz y la *extorsión* la rota alejándola de la nariz. Los movimientos de torsión mantienen la estabilidad perceptiva de las líneas verticales. El ojo debe mantener el mismo grado de torsión en todas las posiciones de la órbita porque de otra manera las líneas percibidas como verticales en algunas posiciones de la mirada se percibirían como inclinadas en otras. Los movimientos de torsión se manifiestan únicamente cuando son exagerados por procesos patológicos.

Los seis músculos extraoculares forman tres pares complementarios

En cada ojo se insertan seis músculos: cuatro músculos rectos (superior, inferior, medial y lateral) y dos oblicuos (superior e inferior). Los músculos rectos se originan en la punta de la órbita y se insertan en la *esclerótica*, que es la cubierta externa del globo ocular, anterior al ecuador del ojo (Fig. 39-5).

Los músculos oblicuos aproximan el ojo desde la parte anteromedial y se insertan por detrás del ecuador. Como los músculos oblicuos se insertan por detrás del ecuador, estiran de la parte posterior del ojo hacia sus puntos de inserción, inclinando la pupila. Por tanto, el oblicuo superior desciende el ojo mientras que el inferior lo eleva. El músculo oblicuo superior atraviesa en primer lugar una polea (*tróclea*) de hueso y después se dirige al ojo.

El músculo recto medial es responsable de la aducción del ojo; el recto lateral, de la abducción. Las acciones de los cuatro músculos restantes son complicadas porque no efectúan rotaciones puramente verticales o torsionales, sino una combinación de ambas. La proporción de rotación torsional y vertical efectuada por cada músculo depende de la posición horizontal del ojo en la órbita (Cuadro 39-1 y Fig. 39-6).

Excepto para los movimientos de convergencia, en todos los movimientos oculares ambos ojos presentan un movimiento acoplado: para seguir un objetivo que se mueve hacia arriba y hacia la izquierda, el ojo izquierdo se mueve hacia arriba y en dirección temporal mientras que el ojo derecho se mueve hacia arriba y en dirección nasal. Para ello es necesario que cada par de músculos de cada órbita presente un complemento funcional en la otra órbita, de manera que el ojo pueda rotar en el mismo

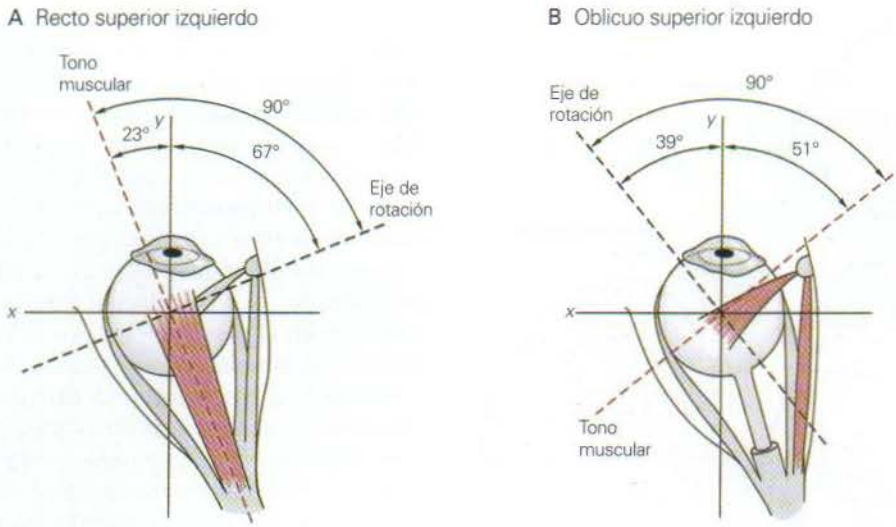


Figura 39-6. Cada músculo recto superior y oblicuo superior presenta componentes de torsión y de elevación en sus acciones. La manera con que cada músculo produce elevación y torsión depende de la posición del ojo. (Adaptado de von Noorden, 1980.)

A. Cuando el ojo está en el eje visual primario (el eje *y* en el esquema) o es lateral al mismo *(abducción)*, el recto superior rota verticalmente el ojo hacia arriba y toda la torsión la lleva a cabo el músculo oblicuo superior. Cuando el ojo es completamente medial al eje visual *(aducción)*, el recto superior es el que torsiona predominantemente el ojo, mientras que el oblicuo inferior proporciona la mayor parte de la elevación.

B. Cuando el ojo es lateral 16° o más con respecto al eje visual primario, el oblicuo superior produce la torsión del ojo y el recto inferior realiza la depresión del mismo. Cuando el ojo es completamente medial al eje visual, el oblicuo superior efectúa la rotación vertical e inferior del ojo, mientras que la torsión la realiza el recto superior.

plano pero en la dirección opuesta. Los rectos horizontales se complementan entre sí, pero no así los músculos verticales. El músculo oblicuo superior de un ojo presenta aproximadamente el mismo plano de estiramiento que el recto inferior del otro ojo, mientras que el oblicuo inferior de un ojo presenta el mismo plano de estiramiento que el recto superior del otro ojo.

Los músculos extraoculares están controlados por tres pares craneales

Los músculos extraoculares están inervados por tres grupos de neuronas motoras cuyos cuerpos celulares forman núcleos en el tronco encefálico (Fig. 39-7). El recto lateral está inervado por el *nervio motor ocular externo* (par craneal VI), cuyo núcleo se sitúa en la protuberancia, en el suelo del cuarto ventrículo. El músculo oblicuo superior está inervado por el *nervio patético* (par craneal IV), localizado en el mesencéfalo, al nivel del tubérculo cuadrigémino inferior. El nervio patético también se denomina troclear debido a la polea a través de la cual discurre el músculo oblicuo superior. Los rectos medial, inferior y superior, así como el músculo oblicuo inferior, están inervados por el *nervio motor ocular común* (par craneal III), localizado en el mesencéfalo, al nivel del tubérculo cuadrigémino superior. El elevador del párpado, que realiza esta función en el párpado, eleva los músculos ciliares que provocan la constricción de la pupila y ajusta la curvatura del cristalino; también está inervado por fibras parasimpáticas que discurren en el nervio motor ocular común.

La pupila y el elevador de los párpados también presentan inervación simpática. La inervación simpática de la pupila la dilata. Las fibras simpáticas alcanzan el ojo a través de un circuito que es clínicamente importante. Las fibras preganglionares presentan sus núcleos en la columna intermedio-lateral de la médula dorsal alta. Abandonan la médula espinal con la primera raíz dorsal, atraviesan el vértice de la pleura y establecen sinapsis en el ganglio cervical superior. Las fibras posganglionares discurren con la arteria carótida y se unen a la rama oftálmica del nervio trigémino muy cerca de su entrada en la órbita.

Los pacientes con lesiones de los músculos extraoculares o de sus nervios tienen visión doble (*diplopía*) debido a

Cuadro 39-1. Acción muscular vertical en la aducción y en la abducción

Músculo	Aducción	Abdución
Recto superior	Intorsión	Elevación
Recto inferior	Extorsión	Depresión
Oblicuo superior	Depresión	Intorsión
Oblicuo inferior	Elevación	Extorsión

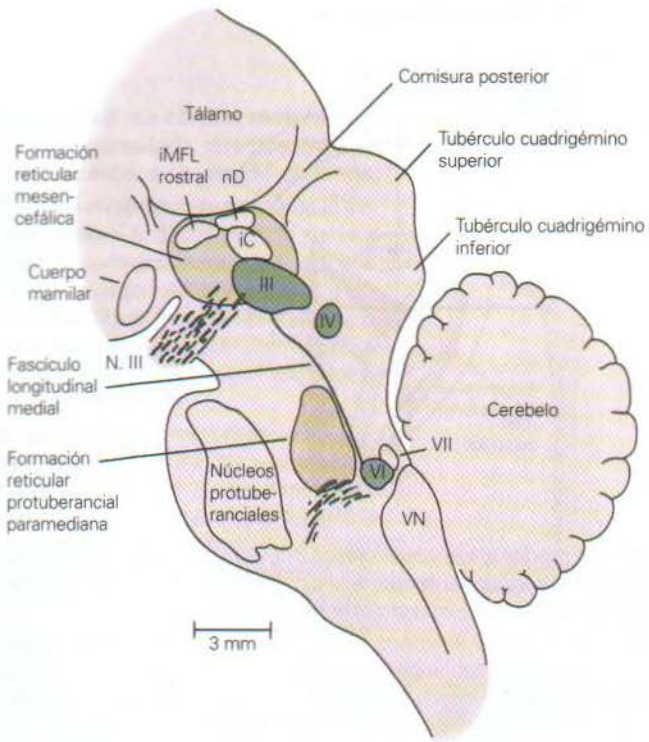


Figura 39-7. Los núcleos motores oculares del tronco encefálico (corte parasagital, través del tálamo, la protuberancia, el mesencéfalo y el cerebelo, en un macaco de la India). El núcleo del nervio motor ocular común (par craneal III) está en el mesencéfalo, a nivel de la formación reticular mesencefálica. El núcleo del nervio óptico (par craneal IV) es ligeramente caudal, mientras que el núcleo del nervio motor ocular externo (par craneal VI) se sitúa en la protuberancia a nivel de la formación reticular protuberancial paramediana, adyacente al fascículo del nervio facial (par craneal VII). **iC** = núcleo intersticial de Cajal; **iMLF** = núcleo intersticial del fascículo longitudinal medial; **nD** = núcleo de Darkshevich; **VN** = núcleo vestibular. (Adaptado de Henn, 1984.)

que la imagen del objeto de la mirada ya no se sitúa en la misma localización retiniana en cada ojo. Las lesiones de cada nervio ocasionan un síndrome característico.

La lesión aislada del nervio motor ocular externo (VI) provoca una pérdida de la abducción más allá de la línea media, con diplopía cuando el paciente intenta mirar en la dirección del músculo recto lateral paralizado. Como la convergencia provoca la aducción de cada ojo, los pacientes con parálisis parcial del nervio motor ocular externo presentan menos diplopía cuando miran un objeto próximo que cuando el objeto está lejos.

La lesión aislada del nervio patético causa déficit de rotación externa y de la depresión que varían con la posición del ojo en la órbita. Esta alteración induce una *desviación sesgada* (los ojos están en posiciones verticales diferentes dentro de la órbita) y un déficit torsional. Los pacientes con lesión del nervio patético suelen mantener su cabeza inclinada hacia el lado del músculo debilitado, con objeto de reducir al mínimo la diplopía (Fig. 39-8).

La lesión del nervio motor ocular común provoca la pérdida del movimiento ocular en dirección medial o superior desde la posición media. El movimiento en dirección inferior es parcial porque la función del músculo oblicuo superior (nervio patético) permanece intacta, pero la función torsional del oblicuo superior no está equilibrada con la del músculo recto inferior, de manera que el ojo gira hacia dentro a medida que se mueve hacia abajo.

Como las fibras nerviosas que controlan la elevación del párpado, la acomodación y la constricción pupilar discurren en el nervio motor ocular común, la lesión de este nervio también provoca caída del párpado (*ptosis*), visión borrosa para los objetos próximos y dilatación pupilar (*midriasis*). La ptosis no es completa debido a que la inervación simpática permanece intacta. Las lesiones en cualquier punto de las fibras simpáticas producen ptosis con constricción pupilar relativa (*meiosis*). Por ejemplo, muchos pacientes con lesiones en el vértice pulmonar presentan ptosis y meiosis en el ojo homolateral.

Las neuronas motoras extraoculares indican la posición y la velocidad del ojo

Para comprender cómo el cerebro genera los movimientos oculares es necesario conocer las señales motoras que se envían a los músculos extraoculares. La mejor manera para comprender estas señales motoras es examinar la actividad de una neurona motora extraocular durante un movimiento de sacudida. La frecuencia de descarga de una neurona motora extraocular es directamente proporcional a la posición y la velocidad del ojo (Figura 39-9A). A medida que la velocidad del ojo va desde 0°/s hasta 900°/s, el ritmo de activación de la neurona aumenta rápidamente en lo que se describe como *pulso* de actividad. Este rápido incremento de la actividad neuronal mueve los ojos lo más rápidamente posible y permite superar la resistencia viscosa del ojo en la órbita. Una vez que los ojos han alcanzado su nueva posición, se mantienen en ésta mediante la contracción sostenida de los músculos extraoculares. La diferencia entre los niveles inicial y final de descarga se describe como un *paso* en la actividad.

Por tanto, la señal de sacudida de una neurona motora ocular adopta la forma de un pulso-paso (Fig. 39-9B). La altura del paso determina la amplitud de la sacudida, mientras que la altura del pulso determina la velocidad de la misma. Las aferencias procedentes de diversas vías neurales determinan el pulso y el paso de la señal motora.

Las unidades motoras oculares se diferencian de las unidades motoras esqueléticas en varios aspectos. No existen reflejos de distensión oculares, aunque los músculos extraoculares contienen abundantes husos musculares. La inhibición recurrente no existe en las neuronas oculomotoras, ni tampoco hay músculos especiales de contracción rápida y lenta. Todas las neuronas motoras oculares participan por igual en todos los tipos de movimientos del ojo; no hay neuronas motoras especializadas para los movimientos de sacudida o de perse-

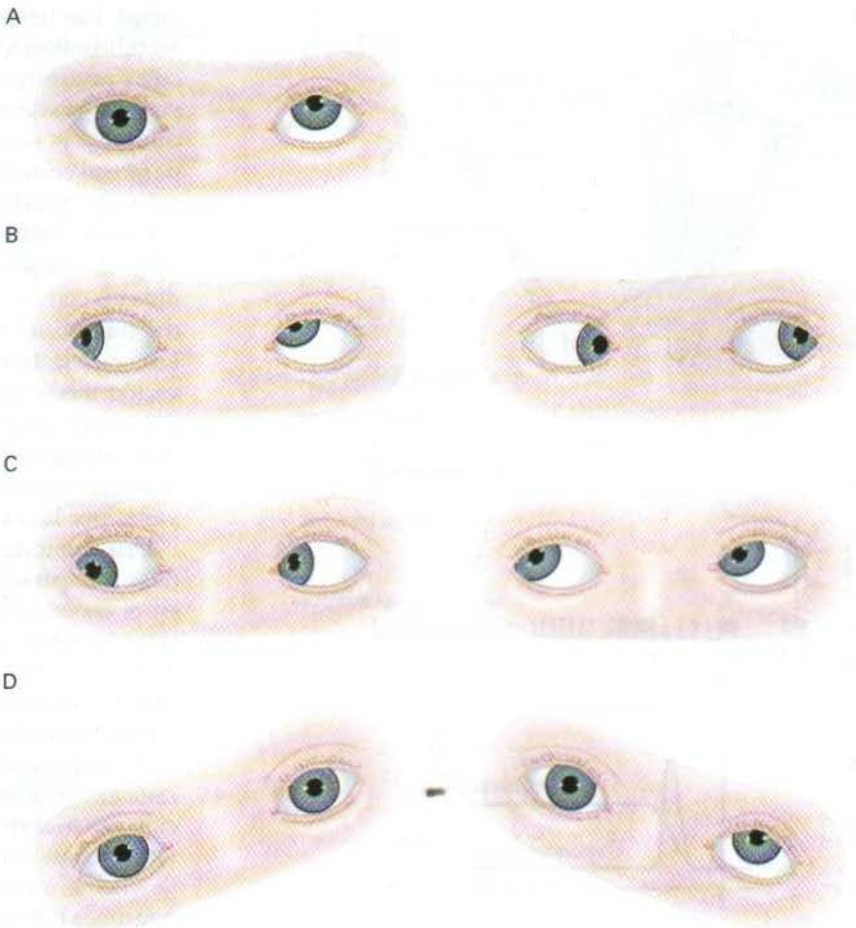


Figura 39-8. Un paciente con déficit del músculo oblicuo superior izquierdo. Cuando el paciente mira recto hacia adelante, el ojo izquierdo está ligeramente elevado con relación al derecho (**A**). Esta elevación se produce debido a que el oblicuo superior no está en tensión para contrarrestar al oblicuo superior izquierdo. Cuando el paciente mira hacia la derecha, el ojo se eleva todavía más porque el oblicuo superior ejerce una fuerza mayor para la elevación (**B**). Cuando el paciente intenta mirar hacia abajo, el ojo izquierdo no puede pasar por debajo de la línea media (**C**). Cuando la cabeza se inclina a la derecha, disminuye la desviación vertical (**D**). Los pacientes con lesión del nervio patético adaptan con frecuencia esta postura para eliminar la diplopía. (Adaptado de Leigh y Zee, 1991.)

cución suave. Sin embargo, al igual que las unidades motoras esqueléticas, las unidades motoras oculares presentan una secuencia fija de reclutamiento. Con independencia del tipo de movimiento ocular, las neuronas motoras oculares son reclutadas según la posición del ojo en la órbita. Por ejemplo, cuanto más se mueve lateralmente el ojo más neuronas abductoras presentan descarga, provocando que se contraigan más fibras musculares del recto lateral.

Los circuitos motores para las sacudidas oculares están situados en el tronco encefálico

Las señales motoras oculares describen la velocidad y la posición del ojo en un momento dado. ¿Cómo se determinan estos parámetros del movimiento? Los centros superiores que controlan la mirada (comentados en la próxima sección) especifican sólo el deseo de cambio en la posición del ojo. Después, esta señal es transformada por las interneuronas de la formación reticular del tronco encefálico en las instrucciones necesarias de velocidad y posición que se dirigen a las neuronas motoras. El componente horizontal de este movimiento, las señales que van a los músculos rectos horizontales, se organiza en la formación reticular protuberancial paramediana y en la parte rostral del bulbo raquídeo. El componente vertical se organiza en la formación reticular mesencefálica. En cada uno de estos circuitos hay diferentes neuronas que son responsables de los componentes de paso y pulso de la señal motora.

Los movimientos de sacudida horizontales se generan en la formación reticular protuberancial

Los pacientes con lesiones del tronco encefálico no pueden efectuar movimientos oculares horizontales conjugados hacia el lado de la lesión. La estimulación eléctrica de la formación reticular protuberancial paramediana dirige los ojos hacia la dirección homolateral, mientras que las lesiones químicas que destruyen las células de esta región eliminan los movimientos de sacudida sin afectar al reflejo vestibuloocular ni al movimiento de persecución suave. Cuando las lesiones están limitadas a la protuberancia, el efecto puede ser únicamente una alteración en los movimientos de sacudida homolaterales.

Recordemos que una señal motora de sacudida presenta componentes de pulso y de paso. Las neuronas que originan el componente de pulso se denominan *células en*

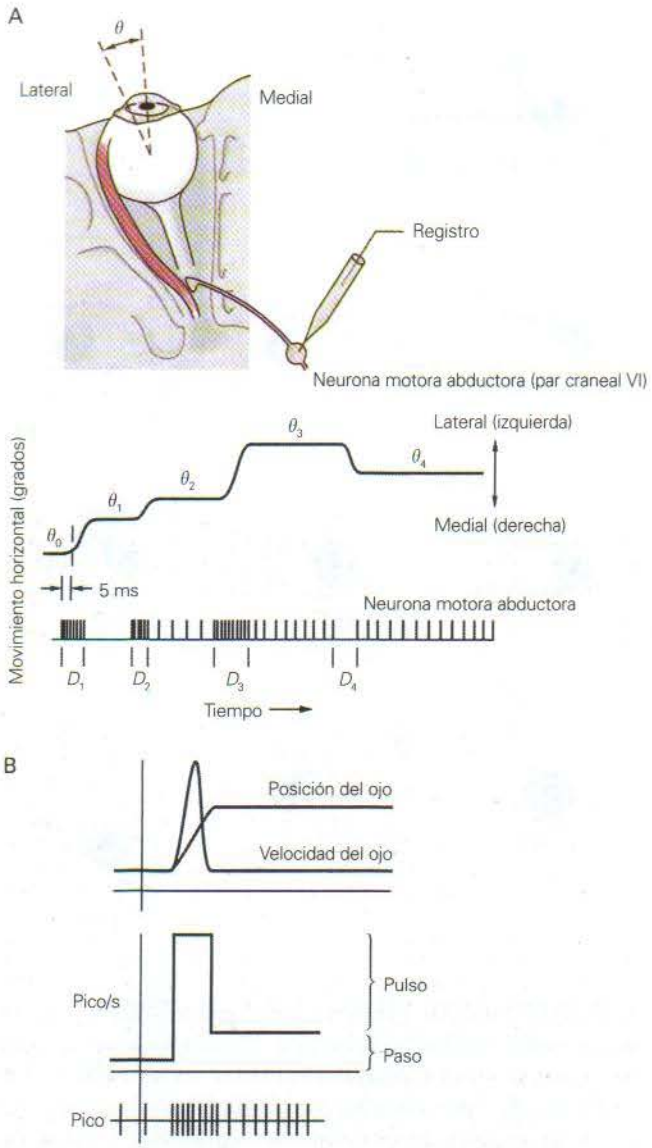


Figura 39-9. Las neuronas motoras indican la posición y la velocidad del ojo.

A. Relación entre la frecuencia de descarga de una neurona abductora derecha en el mono y la posición y velocidad del ojo. Cuando el ojo está ubicado en el lado izquierdo de la órbita, la célula permanece silente (posición θ_0). Cuando el mono realiza un movimiento de sacudida hacia la derecha se produce una ráfaga (D_1), pero en la nueva posición (θ_1) el ojo está todavía demasiado a la izquierda como para que se produzca la descarga celular. Durante el siguiente movimiento de sacudida se produce una ráfaga (D_2) y en esta nueva posición (θ_2) se genera una descarga tónica relacionada con la posición. Antes y durante la próxima sacudida (D_3) se produce de nuevo un pulso de actividad y una descarga de mayor intensidad cuando el ojo está en la nueva posición (θ_4). Cuando el ojo hace un movimiento hacia la izquierda existe un período de silencio durante la sacudida (D_4) incluso aunque el ojo termina en una posición asociada a una descarga tónica. (Adaptado del Dr. A. Fuchs.)

B. Los movimientos de sacudida están asociados a un paso de actividad, que indica el cambio en la posición ocular, y a un pulso de actividad que indica la velocidad del ojo. La actividad nerviosa (**gráfica inferior**) correspondiente a la posición y velocidad del ojo (**gráfica superior**) queda ilustrada en este esquema en forma de una cadena de picos individuales y como una estimación del ritmo de activación instantánea (picos por segundo).

ráfaga. Las neuronas en ráfaga para los movimientos de sacudida horizontales se localizan en la formación reticular protuberancial paramediana. Estas células se activan con una frecuencia elevada inmediatamente antes y durante las sacudidas homolaterales, y su actividad se parece al componente de pulso de la descarga de la neurona motora (Fig. 39-10).

Existen varios tipos de células en ráfaga. Las *células en ráfaga de derivación media* establecen conexiones excitadoras directas con las neuronas motoras y con las interneuronas del núcleo del nervio motor ocular externo homolateral. Las *neuronas en ráfaga de derivación larga* activan las de derivación media y reciben aferencias excitadoras de centros superiores. Las *neuronas en ráfaga inhibitorias* localizadas más caudalmente suprimen las neuronas abductoras contralaterales y las neuronas en ráfaga excitadoras y son activadas por las neuronas en ráfaga de derivación media.

Una segunda clase de células protuberanciales, las *células omnipausa*, se activan de manera continua excepto en el momento de una sacudida; la activación se interrumpe antes y durante cualquier movimiento de sacudida. Las células omnipausa se localizan en el núcleo del rafe dorsal en la línea media, inmediatamente por detrás y por debajo del núcleo del motor ocular externo (Fig. 39-10A). Se proyectan sobre las neuronas en ráfaga protuberanciales y mesencefálicas contralaterales. La estimulación eléctrica de las neuronas omnipausa durante un movimiento de sacudida interrumpe este movimiento, que se vuelve a producir cuando cesa la estimulación. Las neuronas omnipausa son neuronas GABAérgicas que inhiben las neuronas en ráfaga. Al interrumpir su activación, permiten a las células en ráfaga iniciar una sacudida. Como la sacudida requiere tanto la excitación de las células en ráfaga como la inhibición de las células omnipausa, el sistema es estable y sólo rara vez se producen movimientos de sacudida no deseados.

Si las neuronas motoras recibieran una señal procedente sólo de las células en ráfaga, los ojos volverían a su posición inicial porque no habría ninguna nueva señal de posición para mantener los ojos en su lugar después de que se han movido por el pulso. David A. Robinson indicó que esta señal puede ser generada a partir de la señal de velocidad en ráfaga por el equivalente nervioso del proceso matemático de integración. (La velocidad puede calcularse al diferenciar la posición con respecto al tiempo. La posición se puede calcular integrando la velocidad con respecto al tiempo.)

La integración nerviosa de la señal de velocidad necesita el flóculo cerebeloso y dos núcleos del tronco encefálico, el núcleo vestibular medial y el núcleo hipogloso principal. Las neuronas de estos núcleos son neuronas *tónicas* que mantienen una señal sostenida relativa a la posición del ojo; no generan una señal en ráfaga de sacudida. Un mono con lesión en estas áreas tiene movimientos de sacudida normales, pero tras una sacudida los ojos vuelven a la posición media porque están destruidas las células

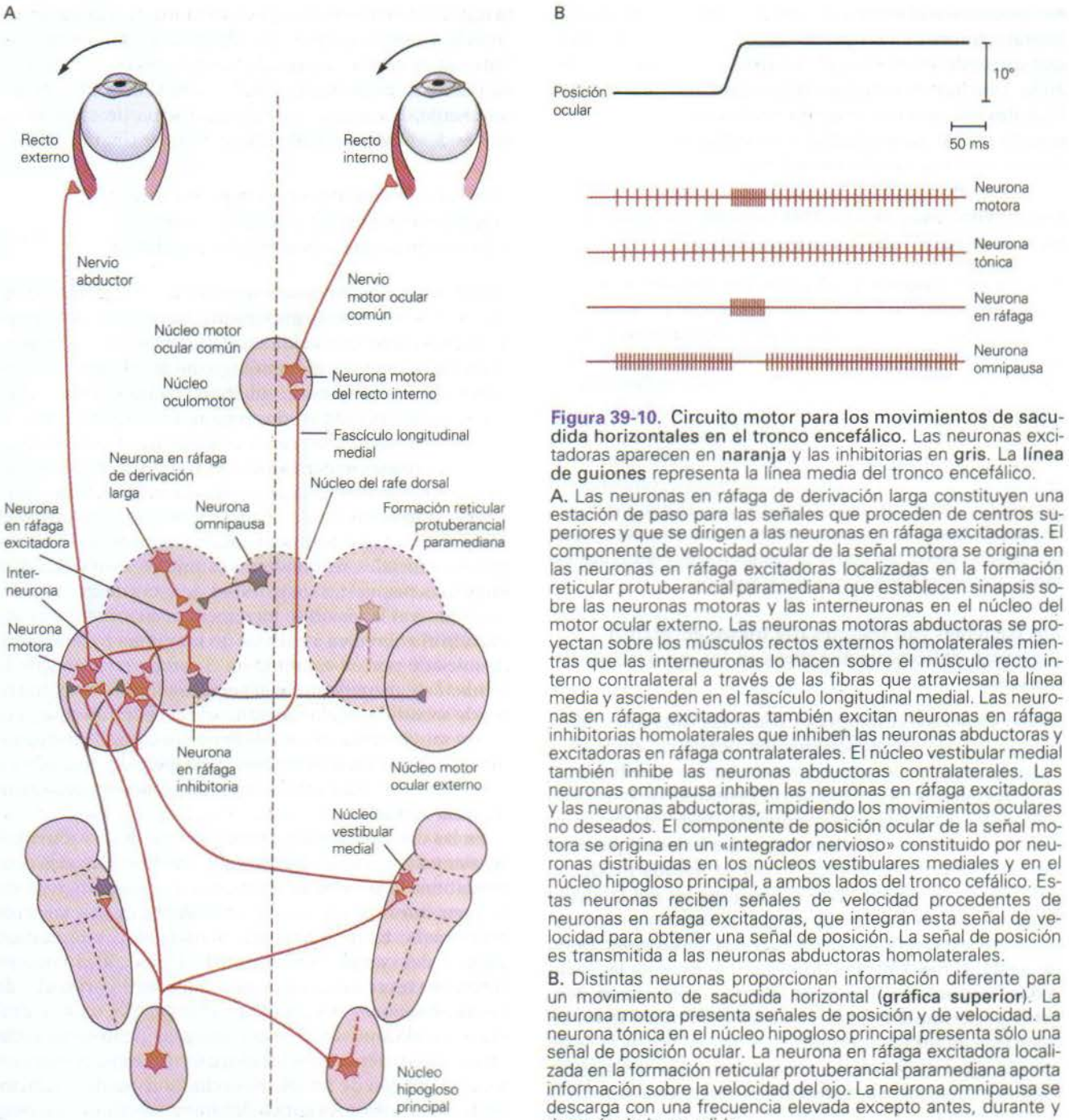


Figura 39-10. Circuito motor para los movimientos de sacudida horizontales en el tronco encefálico. Las neuronas excitadoras aparecen en **naranja** y las inhibitorias en **gris**. La **línea de guiones** representa la línea media del tronco encefálico.

A. Las neuronas en ráfaga de derivación larga constituyen una estación de paso para las señales que proceden de centros superiores y que se dirigen a las neuronas en ráfaga excitadoras. El componente de velocidad ocular de la señal motora se origina en las neuronas en ráfaga excitadoras localizadas en la formación reticular protuberancial paramediana que establecen sinapsis sobre las neuronas motoras y las interneuronas en el núcleo del motor ocular externo. Las neuronas motoras abductoras se proyectan sobre los músculos rectos externos homolaterales mientras que las interneuronas lo hacen sobre el músculo recto interno contralateral a través de las fibras que atraviesan la línea media y ascienden en el fascículo longitudinal medial. Las neuronas en ráfaga excitadoras también excitan neuronas en ráfaga inhibitorias homolaterales que inhiben las neuronas abductoras y excitadoras en ráfaga contralaterales. El núcleo vestibular medial también inhibe las neuronas abductoras contralaterales. Las neuronas omnipausa inhiben las neuronas en ráfaga excitadoras y las neuronas abductoras, impidiendo los movimientos oculares no deseados. El componente de posición ocular de la señal motora se origina en un «integrador nervioso» constituido por neuronas distribuidas en los núcleos vestibulares mediales y en el núcleo hipogloso principal, a ambos lados del tronco cefálico. Estas neuronas reciben señales de velocidad procedentes de neuronas en ráfaga excitadoras, que integran esta señal de velocidad para obtener una señal de posición. La señal de posición es transmitida a las neuronas abductoras homolaterales.

B. Distintas neuronas proporcionan información diferente para un movimiento de sacudida horizontal (**gráfica superior**). La neurona motora presenta señales de posición y de velocidad. La neurona tónica en el núcleo hipogloso principal presenta sólo una señal de posición ocular. La neurona en ráfaga excitadora localizada en la formación reticular protuberancial paramediana aporta información sobre la velocidad del ojo. La neurona omnipausa se descarga con una frecuencia elevada excepto antes, durante y después de la sacudida.

responsables de la señal de paso integrada que mantiene los ojos en su nueva posición. La integración de la ráfaga requiere la coordinación de los núcleos hipogloso principal y vestibular medial en ambos lados del tronco encefálico. Una simple desconexión en la línea media provoca un fallo en la posición de los ojos. También hay células tónicas en la formación reticular protuberancial paramediana.

Las neuronas protuberanciales motoras del recto externo son estimuladas directamente por neuronas en ráfaga de derivación media que aportan la señal de ráfaga, y por las neuronas vestibulares y del núcleo hipogloso principal que aportan la señal tónica. Las neuronas mesencefálicas motoras del recto interno no son excitadas directamente por estas neuronas en ráfaga y neuronas tónicas. En vez de ello, las señales en ráfaga y tónicas para los rectos internos son enviadas en primer lugar a una población de interneuronas en el núcleo del motor ocular externo que, a su vez, se proyectan sobre neuro-

nas motoras en el núcleo del motor ocular común contralateral a través de un haz que atraviesa la línea media y que asciende en el *fascículo longitudinal medial* (Fig. 39-10A). Este haz es vital para la coordinación de los rectos laterales internos con respecto a todos los procesos de la mirada lateral, y su longitud y su vulnerabilidad lo convierten en clínicamente importante.

Los movimientos de sacudida verticales se generan en la formación reticular mesencefálica

Sólo los movimientos de sacudida horizontales se organizan en la formación reticular protuberancial paramediana. Las neuronas en ráfaga y tónicas para las sacudidas verticales se sitúan en el núcleo intersticial *rostral* del fascículo longitudinal medial en la formación reticular mesencefálica. Las células omnipausa protuberanciales controlan las neuronas en ráfaga protuberanciales y mesencefálicas. Ambos sistemas, protuberancial y mesencefálico, participan en la generación de sacudidas oblicuas, que tienen componentes horizontal y vertical. Las sacudidas puramente verticales requieren actividad en ambos lados de la formación reticular mesencefálica, así como la comunicación entre ambos lados atravesando la comisura posterior.

Los pacientes con lesiones del tronco encefálico presentan déficit característicos en los movimientos oculares

Ahora podemos comprender cómo las diferentes lesiones del tronco encefálico pueden ocasionar síndromes característicos. Las lesiones que afectan a los centros protuberanciales de la mirada causan parálisis de la mirada horizontal homolateral, pero pueden dejar intacta la mirada vertical pura. Por el contrario, las lesiones que afectan a los centros mesencefálicos de la mirada producen parálisis de la mirada vertical. Las lesiones del fascículo longitudinal medial desconectan las neuronas motoras del recto interno de las interneuronas abductoras. Debido a ello, el recto interno no se contrae durante las sacudidas horizontales ni durante la persecución suave, pero actúa perfectamente en la convergencia porque todas las neuronas motoras superiores para la convergencia se localizan en el mesencéfalo, como veremos más adelante. Esta combinación de disfunción del recto interno en la mirada lateral y función normal del recto interno en la convergencia se denomina *oftalmoplejía internuclear* y se suele observar en pacientes con esclerosis múltiple.

Las sacudidas oculares están controladas por la corteza cerebral

Los circuitos en ráfaga protuberanciales y mesencefálicos proporcionan las señales motoras necesarias para que los músculos produzcan sacudidas. Sin embargo, los movimientos oculares son un componente de la conducta cognitiva en los mamíferos superiores, y la decisión de cuándo y dónde ejecutar un movimiento de sacudida se toma en la corteza cerebral cuando ese movimiento de sacudida es importante para la conducta visual. Habitualmente, la corteza controla el sistema de sacudida a través del *tubérculo cuadrigémino superior* (Figura 39-11).

El tubérculo cuadrigémino superior integra la información visual y motora en señales oculomotoras que van al tronco encefálico

El tubérculo cuadrigémino superior es una región de integración visuomotora importante. Es una estructura con múltiples capas localizada en el mesencéfalo y representa en los mamíferos el homólogo del techo óptico de los vertebrados inferiores. El tubérculo cuadrigémino superior se puede dividir en dos regiones funcionales: las capas superficiales, y las capas intermedias y profundas.

Las tres capas superficiales del tubérculo cuadrigémino superior reciben una aferencia directa desde la retina y una proyección desde la corteza estriada para todo el semicampo visual contralateral. Las neuronas de las capas superficiales responden a estímulos visuales. En el mono, las respuestas de la mitad de estas neuronas relacionadas con la visión se incrementan cuantitativamente cuando el animal va a realizar un movimiento de sacudida iniciado por un estímulo en el campo receptivo de la célula. Este incremento es específico para los movimientos de sacudida. Si el mono atiende al estímulo sin ejecutar un movimiento de sacudida por su causa —por ejemplo, al realizar un movimiento de la mano en respuesta a un cambio en una luz brillante— la respuesta de la neurona no aumenta.

En las dos capas intermedias y profundas, la actividad celular está vinculada principalmente con acciones oculomotoras. Estas células relacionadas con el movimiento reciben información visual procedente de las cortezas preestriada, temporal medial y parietal, e información motora del campo ocular frontal. Estas capas también contienen representaciones de la superficie corporal y de las localizaciones del sonido en el espacio. Como se describió en el Capítulo 29, estos «mapas» neuronales están en correspondencia con los mapas visuotópicos. Por tanto, si la imagen de un pájaro excita una neurona relacionada con la visión, el gorjeo del animal excitaría una neurona adyacente relacionada con la audición, y ambos estímulos excitarían una neurona bimodal.

Muchos de los primeros trabajos de investigación en los que se describió la capacidad de respuesta sensorial de las neuronas de la capa intermedia se efectuaron con animales anestesiados. Sin embargo, para comprender cómo el cerebro genera el movimiento, es necesario estudiar la actividad de las neuronas en animales alerta mientras tienen una conducta normal, una técnica iniciada para el sistema esquelético-motor por Edward Evarts. En uno de los primeros estudios celulares con animales activos se observó

que la mayoría de las neuronas de las capas intermedias se activaban antes de las sacudidas contralaterales de tamaño y dirección específicos. Estas neuronas activan las células en ráfaga de derivación larga situadas en la formación reticular protuberancial paramediana.

Las neuronas relacionadas con el movimiento individual y localizadas en el tubérculo cuadrigémino superior se descargan antes de las sacudidas de amplitud y dirección específicas, de la misma forma que las neuronas individuales relacionadas con la visión y localizadas en el tubérculo cuadrigémino superior responden a estímulos con distancias y direcciones específicas respecto a la fóvea. Las neuronas relacionadas con el movimiento forman un mapa de posibles movimientos oculares que está en correspondencia con mapas receptivos visuales y auditivos, de manera que las neuronas que controlan los movimientos oculares frente a un cierto objetivo se localizan en la misma región que las células excitadas por los sonidos y la imagen de ese mismo objetivo. La región del campo visual que contiene los objetivos para las sacudidas controladas por una neurona relacionada con el movimiento concreta situada en el tubérculo cuadrigémino superior se denomina *campo de movimiento* de esa neurona. La estimulación eléctrica de las capas intermedias del tubérculo cuadrigémino superior induce sacudida en los campos de movimiento de las neuronas situadas en el punto de estimulación por un electrodo.

Los campos de movimiento son grandes, de manera que cada célula se activa antes de una amplia gama de sacudidas, aunque todas las células se activan más intensamente antes de las sacudidas de dirección y amplitud específicas. Por tanto, antes de cada sacudida existe una gran población de células que están activadas. El movimiento ocular real está codificado por todo el conjunto de estas células de sintonización amplia. Como cada célula hace sólo una pequeña contribución a la dirección y amplitud del movimiento, cualquier variación o ruido en la descarga de una célula dada queda minimizado. En el sistema olfatorio (Capítulo 32) y en el sistema motor esquelético (Capítulo 38) existe una codificación de población celular similar.

La actividad en las capas superficiales e intermedias del tubérculo cuadrigémino superior puede tener lugar de manera independiente. Por tanto, la actividad sensitiva en las capas superficiales no necesita generar una eferencia motora, y la eferencia motora se puede producir sin que exista actividad sensitiva en las capas superficiales. De hecho, las neuronas de las capas superficiales no presentan una proyección grande y directa sobre las capas intermedias. En vez de ello, sus axones finalizan en neuronas de los núcleos pulvinar y posterior lateral del tálamo, desde donde la señal se dirige a regiones corticales que se vuelven a proyectar de nuevo en las capas intermedias. Las lesiones en una pequeña parte del tubérculo cuadrigémino influyen en la latencia, precisión y velocidad de los movimientos de sacudida; las lesiones

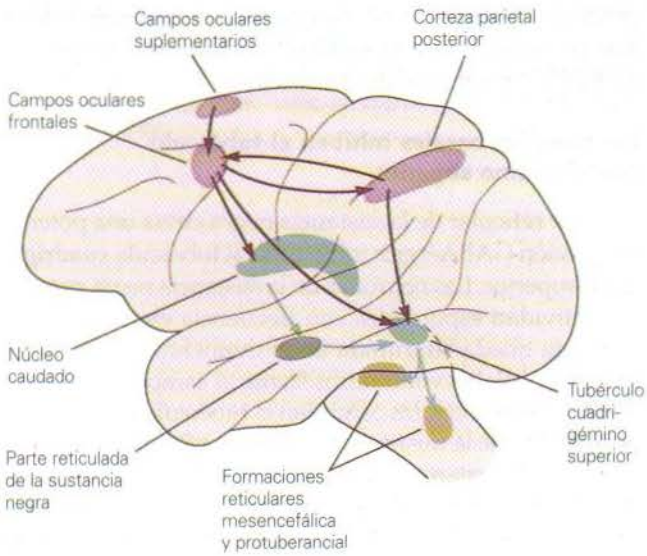


Figura 39-11. Vías corticales de los movimientos oculares de sacudida en el mono. El generador de sacudidas del tronco encefálico recibe una orden del tubérculo cuadrigémino superior. El tubérculo cuadrigémino recibe proyecciones excitadoras directas procedentes del campo ocular frontal y del área intraparietal lateral, así como una proyección inhibitoria procedente de la sustancia negra. La sustancia negra está suprimida por el núcleo caudado que, a su vez, es excitado por el campo ocular frontal. Por tanto, el campo ocular frontal excita directamente el tubérculo cuadrigémino y lo libera indirectamente de la supresión a la que está sometido por la sustancia negra al excitar al núcleo caudado, que inhibe la sustancia negra. Las áreas corticales que controlan los movimientos de sacudida aparecen en **púrpura**, las estructuras supranucleares intermedias en **azul** y la formación reticular del tronco encefálico en **marrón**. (Cortesía del Dr. R. J. Krausliz.)

que afectan a todo el tubérculo cuadrigémino provocan que el mono sea incapaz de realizar ningún tipo de sacudida contralateral, aunque con el tiempo el animal recupera la capacidad para efectuar sacudidas contralaterales.

La parte rostral del tubérculo cuadrigémino superior facilita la fijación visual

La porción más rostral del tubérculo cuadrigémino superior tiene una representación en la fóvea. Las neuronas de las capas intermedias de esta región se descargan intensamente durante la fijación visual activa y antes de las pequeñas sacudidas contralaterales. Puesto que las neuronas están activas durante la fijación visual, la parte más rostral del tubérculo cuadrigémino superior se suele denominar «zona de fijación». Las neuronas localizadas en esta zona inhiben las neuronas relacionadas con el movimiento situadas en las partes más caudales del tubérculo cuadrigémino, y también se proyectan directamente en el núcleo del rafe dorsal, donde inhiben la generación de movimientos de sacudida al excitar a las neuronas omnipausa, que inhiben por sí mismas los movimientos de sacudida. Cuando se

producen lesiones en la zona de fijación, el animal tiene más probabilidades de realizar movimientos de sacudida frente a estímulos de distracción.

Los ganglios basales inhiben el tubérculo cuadrigémino superior

La parte reticular de la sustancia negra envía una potente proyección GABAérgica inhibitoria al tubérculo cuadrigémino superior. Las neuronas de la sustancia negra presentan actividad espontánea con frecuencia elevada, y esta descarga queda suprimida en el momento de los movimientos oculares voluntarios frente al campo visual contralateral. Estas células controlan el tubérculo cuadrigémino superior de la misma forma que las células omnipausa controlan las neuronas en ráfaga protuberanciales: la actividad inhibitoria de la sustancia negra debe suprimirse antes de que el tubérculo cuadrigémino superior pueda generar un movimiento de sacudida. Esta supresión está mediada por la aferencia inhibitoria procedente de neuronas situadas en el núcleo caudado, que se activan antes de las sacudidas frente al campo visual contralateral.

El tubérculo cuadrigémino superior está controlado por dos regiones de la corteza cerebral que tienen funciones superpuestas aunque diferentes en la generación de los movimientos de sacudida. El área intraparietal lateral de la corteza parietal posterior (parte del área 7 de Brodmann) regula la atención visual, y el campo ocular frontal (parte del área 8 de Brodmann) proporciona las órdenes motoras.

La corteza parietal controla la atención visual

Los movimientos de sacudida oculares y la atención visual están muy relacionados. Como se puede observar en la Figura 39-1, el contenido de la atención visual del sujeto se puede conocer a través del curso de las sacudidas oculares de esta persona. Ciertas neuronas de la corteza parietal posterior que responden a los estímulos visuales se activan con mayor intensidad cuando los estímulos son los objetivos de los movimientos de sacudida. Por el contrario, en el mono estas mismas neuronas parietales aumentan su actividad cuando el animal atiende al estímulo pero sin mirarlo (p. ej., cuando el animal utiliza la luz periférica del campo para indicar un movimiento de la mano). Por tanto, la señal transportada por estas neuronas se interpreta como una señal de atención que no depende del estímulo visual ni del movimiento ocular pero que es importante para ambos. Este mecanismo es diferente de lo que ocurre en el tubérculo cuadrigémino superior, donde el incremento de la actividad se asocia solamente con los movimientos de sacudida y no con la conducta de atención sin que se produzcan sacudidas.

En el mono, la lesión de la corteza parietal posterior induce un incremento de la latencia de las sacudidas y una cierta imprecisión en la localización del objetivo. También una agnosia selectiva. Los monos con lesiones parietales unilaterales atienden preferentemente a los estímulos que se producen en el hemicampo visual contralateral. También en el ser humano, las lesiones parietales —especialmente, las lesiones parietales derechas— causan inicialmente déficit llamativos de la atención (Capítulo 19). Los pacientes actúan como si los objetos que permanecen en el campo no reconocido no existieran y tienen dificultades para hacer movimientos oculares en ese campo. Los pacientes con el síndrome de Balint, que habitualmente se debe a lesiones bilaterales en las cortezas parietal posterior y preestriada, tienden a ver y describir sólo un objeto de su campo visual en cada momento. Estos pacientes realizan pocos movimientos de sacudida, como si no pudieran desplazar el foco de su atención desde la fóvea y, por tanto, sólo pueden describir el objetivo representado en la fóvea. Incluso después de que estos pacientes han recuperado la mayor parte de sus déficit, sus movimientos de sacudida contralaterales son imprecisos y tardan más tiempo en iniciar las sacudidas contralaterales.

El campo ocular frontal envía una señal del movimiento específica al tubérculo cuadrigémino superior

En comparación con las neuronas de la corteza parietal, las neuronas del campo ocular frontal están más asociadas con los movimientos de sacudida. Tres tipos diferentes de neuronas del campo ocular frontal se descargan antes de los movimientos de sacudida. Las *neuronas visuales* responden a los estímulos visuales, y la mitad de estas neuronas responde más intensamente a los estímulos que a los objetivos de las sacudidas. A diferencia de las neuronas de la corteza parietal, la actividad de estas células no se incrementa cuando el animal está atento al estímulo sin efectuar un movimiento de sacudida frente al mismo. Es posible entrenar a los monos para realizar sacudidas de dirección y amplitud específicas en oscuridad total, pero las neuronas visuales del campo ocular frontal no se descargan en esta situación antes de los movimientos de sacudida, que tienen lugar sin que existan objetivos visuales.

Las *neuronas relacionadas con el movimiento* se activan antes y durante todos los movimientos de sacudida, tanto si se ejecutan frente a un objetivo visual como si lo hacen sin este objetivo, y no responden a los estímulos visuales que no constituyen objetivos para los movimientos de sacudida. A diferencia de las células relacionadas con el movimiento en el tubérculo cuadrigémino superior y que se activan antes de todas las sacudidas, estas células sólo se activan antes de las sacudidas que son importantes para la conducta del mono. Esta clase de neurona, y no las neuronas visuales, se proyecta en el tubérculo cuadrigémino superior. Las *neuronas visuales y de movimiento* presentan actividad relacionada con la visión y con el movimiento, y se descargan antes de las sacudidas guiadas visualmente. La estimulación eléctrica del campo ocular frontal provoca sacudidas frente a los campos de movimiento de las células estimuladas. La

estimulación bilateral del campo ocular frontal provoca sacudidas verticales.

El campo ocular frontal controla el tubérculo cuadrigémino superior por medio de dos mecanismos. En primer lugar, las neuronas relacionadas con el movimiento se proyectan directamente en las capas intermedias del tubérculo cuadrigémino superior, excitando las neuronas relacionadas con el movimiento que se localizan en estas capas. En segundo lugar, las neuronas relacionadas con el movimiento y que permanecen en la misma capa del campo ocular frontal establecen sinapsis excitadoras con las neuronas del núcleo caudado que inhiben la sustancia negra. Así pues, la actividad de las células relacionadas con el movimiento y que permanecen en el campo ocular frontal excita el tubérculo cuadrigémino superior y lo libera simultáneamente de las señales inhibitorias de la sustancia negra. El campo ocular frontal también se proyecta en las formaciones reticulares de la protuberancia y del mesencéfalo, aunque no directamente sobre las células en ráfaga.

Se considera que existen otras dos regiones corticales con aferencias al campo ocular frontal que pueden ser importantes para el control de los movimientos de sacudida, especialmente con respecto a los aspectos más cognitivos de las sacudidas. El *campo ocular suplementario* localizado en la parte más rostral del área motora suplementaria contiene neuronas que describen las sacudidas hasta una parte de un objetivo en vez de una dirección del movimiento de sacudida absoluto. Por ello, una neurona del campo ocular suplementario izquierdo que habitualmente se activa antes de los movimientos oculares hacia la derecha, también se activa antes de una sacudida hacia la izquierda si este movimiento se realiza hacia el lado derecho de un objetivo. La *corteza prefrontal lateral dorsolateral* contiene neuronas que se activan cuando el mono ejecuta un movimiento de sacudida frente a un objetivo recordado. La actividad se inicia cuando aparece el estímulo y continúa durante todo el intervalo en el que el mono debe recordar la localización del objetivo.

Ahora podemos comprender los efectos de las lesiones en las regiones en las que se generan los movimientos de sacudida. En el mono, las lesiones del tubérculo cuadrigémino superior producen únicamente una alteración transitoria en el sistema de movimientos de sacudida debido a que permanece intacta la proyección desde el campo ocular frontal hasta el tronco encefálico. Asimismo, los animales se pueden recuperar de lesiones corticales porque el tubérculo cuadrigémino superior permanece intacto. Las lesiones del campo ocular frontal y del tubérculo trigémino dañan de forma permanente capacidad para realizar movimientos de sacudida. El efecto predominante de una lesión parietal es un déficit de atención. Cuando se recupera el déficit de atención, el sistema puede funcionar normalmente porque las señales frontales son suficientes para suprimir la sustancia negra y estimular el tubérculo cuadrigémino.

La lesión del campo ocular frontal causa déficit más sutiles. En el mono, las lesiones del campo ocular frontal producen una agnosia contralateral transitoria con paresia de la mirada contralateral que se recupera rápidamente. Esta parálisis de la mirada contralateral puede estar relacionada con el hecho de que, en ausencia de aferencias procedentes del campo ocular frontal, no existe un control adecuado sobre la sustancia negra, que, entonces, no permite que el tubérculo cuadrigémino genere movimientos de sacudida. Finalmente, el sistema se adapta de manera que el tubérculo cuadrigémino puede responder a la señal parietal restante. Tras la recuperación, los animales no tienen dificultad para efectuar sacudidas guiadas visualmente, pero sí experimentan grandes dificultades de aprendizaje para efectuar sacudidas guiadas por la memoria. En comparación con estos déficit sutiles, las lesiones bilaterales de los campos oculares frontales y de los tubérculos cuadrigéminos superiores provocan que los monos sean incapaces de realizar ningún tipo de movimientos de sacudida.

Las personas con lesiones de la corteza frontal tienen dificultades para suprimir las sacudidas no deseadas frente a estímulos a los que se presta atención. Esto se puede demostrar fácilmente solicitando a los sujetos de estudio que ejecuten un movimiento ocular de alejamiento con respecto a un estímulo. Cuando aparece el estímulo, el sujeto debe atender al mismo sin girar los ojos en esa dirección, y debe utilizar la localización del estímulo para calcular la sacudida necesaria. Los pacientes con lesiones frontales que pueden realizar sacudidas normales frente a objetivos visuales tienen dificultades con esta tarea. No pueden suprimir el movimiento de sacudida frente al estímulo. Como ya hemos visto, en el mono las neuronas del área intraparietal lateral presentan actividad cuando el animal atiende a un estímulo visual tanto si realiza un movimiento de sacudida frente al estímulo como si no lo hace. En ausencia de un campo ocular frontal, esta señal de atención no diferenciada es la única que alcanza el tubérculo cuadrigémino superior. Por tanto, la incapacidad del paciente para suprimir una sacudida representa una alteración esperada cuando el tubérculo cuadrigémino superior responde a una señal parietal que genera atención frente al estímulo, sin el control central-nigral que normalmente impide las sacudida en respuesta a las señales parietales.

El control de los movimientos de sacudida oculares puede ser modificado por la experiencia

Es posible el estudio cuantitativo del control nervioso del movimiento debido a que el ritmo de descarga de una neurona motora produce un efecto predecible sobre el movimiento. Por ejemplo, un ritmo concreto de activación en la neurona motora abductora tiene un efecto previsible sobre la posición y la velocidad del ojo. Sin embargo, en ocasiones se puede modificar esta relación, por ejemplo, si el músculo está debilitado por una enferme-

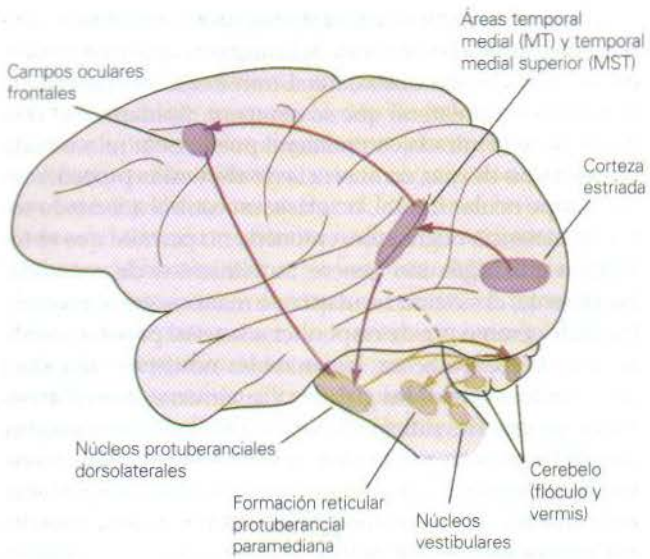


Figura 39-12. Vías de los movimientos oculares de persecución suave en el mono. La corteza cerebral procesa la información relativa al movimiento en el campo visual y la envía a las neuronas motoras a través de la parte dorsolateral de la protuberancia, del vermis y el flóculo en el cerebelo, de los núcleos vestibulares y de la formación reticular protuberancial paramediana. La señal de inicio para el movimiento de persecución suave puede proceder en parte del campo ocular frontal. (Cortesía del Dr. R. J. Krausliz.)

dad. El cerebro puede compensar en cierto grado estas modificaciones.

Con el sistema de movimientos de sacudida, mover los ojos a una cierta distancia puede requerir una señal mucho más intensa en un músculo débil que en un músculo fuerte. La *ganancia* es la relación que existe entre la señal de aferencia a un sistema y la señal que sale de éste. La ganancia del sistema de movimientos de sacudida se puede regular por la experiencia. La adaptación a la parálisis parcial se produce por medio de dos mecanismos: 1) modificación de la duración del pulso de inervación, y 2) modificación de la altura del paso con relación al tamaño del pulso (véase la Fig. 39-9B).

En ocasiones, los pacientes se ven obligados a utilizar un ojo con músculos débiles porque ven mal con el ojo con músculos normales. Si se tapa el ojo con músculos normales para impedir la diplopía, se incrementa la ganancia del sistema de manera que el ojo con músculos débiles es capaz de realizar sacudidas adecuadas. Esta compensación se traduce en un exceso de inervación en el ojo normal que, a su vez, ejecuta movimientos más potentes. Como este ojo está tapado, no existe ninguna información visual que indique al sistema que las sacudidas son inadecuadas. Puesto que la ráfaga es demasiado grande para el paso, la señal integrada es demasiado pequeña y el ojo se desplaza hacia atrás (*desplazamiento postsacudida*).

La lesión del cerebelo impide ambos cambios adaptativos. Las lesiones del vermis cerebeloso dorsal y de los núcleos fastigiales impiden los cambios en el tamaño del pulso, mientras que las lesiones del flóculo impiden la equiparación de los tamaños del paso y del pulso. Por tanto, el flóculo se encarga de mantener el equiparamiento pulso-paso, y el vermis dorsal y los núcleos fastigiales se encargan de mantener el tamaño del pulso.

La persecución suave, la convergencia y la mirada están controladas por sistemas diferentes

La persecución suave implica a la corteza cerebral, al cerebelo y a la protuberancia

La tarea del sistema de persecución suave es diferente de la del sistema de movimientos de sacudida. En vez de dirigir los ojos lo más rápidamente posible hasta un punto en el espacio, debe igualar la velocidad del ojo con la de un objetivo en el espacio. Las neuronas que controlan la velocidad ocular en la persecución suave se localizan en el núcleo vestibular medial y en el núcleo hipogloso principal. Se proyectan en el núcleo del nervio motor ocular externo, así como en los núcleos motores oculares del mesencéfalo (Fig. 39-12) reciben proyecciones del flóculo cerebeloso. Las neuronas de la formación reticular protuberancial paramediana también transportan señales de persecución suave y reciben señales procedentes del vermis cerebeloso. Las neuronas del vermis y del flóculo transmiten una señal de velocidad ocular que se correlaciona con el movimiento de persecución suave. Estas áreas reciben señales procedentes de la corteza cerebral que establecen una estación intermedia en el núcleo protuberancial dorsolateral. Las lesiones de la parte dorsolateral de la protuberancia alteran el movimiento de persecución suave homolateral.

En el mono hay dos aferencias corticales importantes al sistema de persecución suave. Una de ellas se origina en las regiones sensibles al movimiento localizadas en el surco temporal superior y en las áreas temporal media (MT) y temporal superior medial (MST) (Capítulo 28). El otro tipo de aferencia se origina en el campo ocular frontal.

Las neuronas de las áreas MT y MST calculan la velocidad del objetivo. Cuando el ojo aumenta su velocidad para igualar la velocidad del objetivo, disminuye la velocidad relativa del movimiento del objetivo sobre la retina. Las neuronas del área MT, que describen el movimiento de la imagen en la retina, interrumpen su activación cuando disminuye la velocidad de la imagen en la retina, incluso aunque el objetivo siga moviéndose en el espacio. Las neuronas del área MST siguen activadas incluso aunque el objetivo desaparezca temporalmente. Estas neuronas tienen acceso a un proceso que junta las velocidades del ojo en movimiento y del objetivo en movimiento sobre la retina, con objeto de calcular la velocidad del objetivo en el espacio. Las lesiones en las áreas MT o MST alteran la capacidad del sujeto para responder a los objetivos que se mueven en las regiones del campo visual representadas en el área cortical lesionada. Las lesiones del área MST

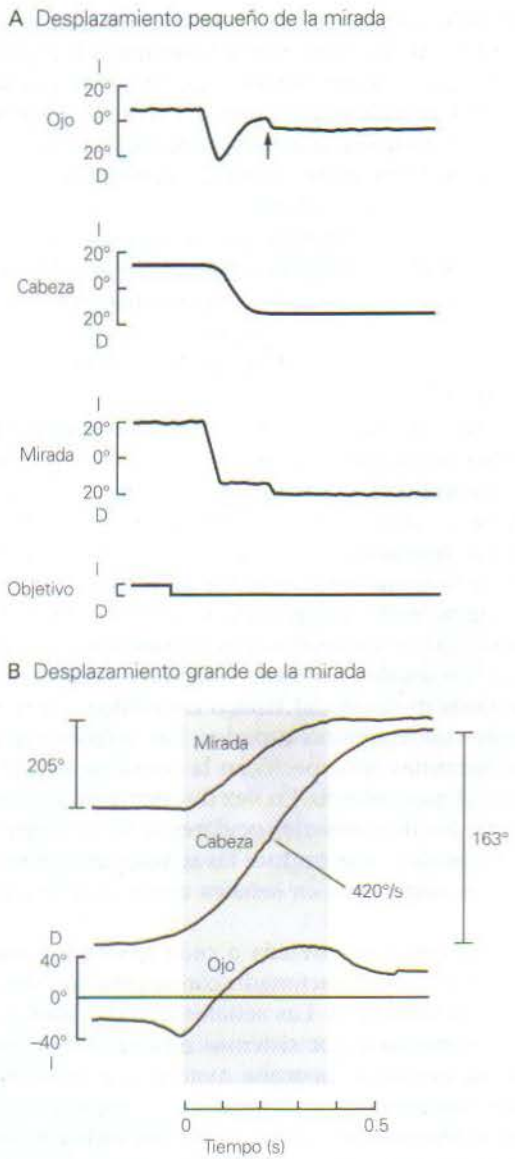


Figura 39-13. La orientación de la fóvea hacia un objeto mientras que la cabeza está en movimiento requiere movimientos coordinados de la cabeza y el ojo.

A. Para un desplazamiento pequeño de la mirada, el ojo y la cabeza se mueven secuencialmente. El ojo empieza a moverse 300 milisegundos después de que aparece el objetivo. Hacia el final del movimiento ocular, empieza a moverse la cabeza. Entonces, el ojo rota de nuevo hacia el centro de la órbita para compensar el movimiento de la cabeza. La gráfica de la mirada es la suma de los movimientos del ojo y la cabeza; solamente parece como una sacudida. (Tomado de Zee, 1977.)

B. Para un desplazamiento grande de la mirada, el ojo y la cabeza se mueven simultáneamente en la misma dirección. Al final del desplazamiento de la mirada, el ojo permanece quieto, mientras que la cabeza sigue en movimiento. (Tomado de Laurutis y Robinson, 1986.)

también disminuyen los movimientos de persecución suave hacia el lado de la lesión, con independencia de si el objetivo está o no en la retina.

La corteza temporal proporciona información sensitiva para guiar los movimientos de persecución, pero no es capaz de iniciarlos. La estimulación eléctrica de las áreas MT y MST no inicia el movimiento de persecución suave pero puede influir en el movimiento de persecución que se está realizando, aumentando su velocidad cuando el movimiento es homolateral y disminuyéndola cuando es contralateral. El campo ocular frontal puede ser más importante para iniciar el movimiento de persecución suave. Esta zona contiene neuronas que se activan en asociación con el movimiento de persecución suave homolateral. La estimulación eléctrica del campo ocular frontal inicia la persecución homolateral, y las lesiones del campo ocular frontal disminuyen, pero no eliminan, el movimiento de persecución suave.

En el ser humano, la interrupción en cualquier punto de la vía de los movimientos de persecución —como las zonas corticales, cerebelosas y del tronco encefálico— impide que los pacientes puedan realizar movimientos oculares de persecución suave adecuados. En vez de ello, siguen los objetivos en movimiento utilizando una combinación de movimientos de persecución suave defectuosos cuya velocidad es menor que la del objetivo, así como pequeños movimientos de sacudida. Los pacientes con lesiones del tronco encefálico y del cerebelo no pueden perseguir los objetivos que se mueven hacia el lado de la lesión. Los pacientes con déficit parietales presentan dos tipos diferentes de alteración. El primero es un déficit de dirección que se parece al de los monos con lesiones en el área MST: no pueden efectuar movimientos de persecución sobre objetivos que se mueven hacia el lado de la lesión. El segundo es un déficit retinotópico que se parece al déficit de los monos con lesiones en el área MT. Como se puede observar en la Figura 39-3, las personas normales pueden alcanzar una velocidad ocular en el movimiento de persecución igual a la velocidad de un estímulo en la periferia. La mayoría de los pacientes no puede generar movimientos de persecución suave frente a un estímulo limitado al hemicampo visual opuesto a la lesión, con independencia de la dirección del movimiento de éste.

La convergencia está organizada en el mesencéfalo

La convergencia está en función únicamente de los músculos rectos horizontales. La visión muy próxima se consigue aumentando el tono de ambos rectos internos y simultáneamente disminuyendo el tono de los rectos externos. La visión a distancia se lleva a cabo mediante la relajación del tono de los rectos mediales y el aumento en el tono de los rectos laterales. La acomodación y la convergencia están controladas por neuronas mesencefálicas en la región del núcleo motor ocular común. Las neu-

ronas de esta región se descargan con la convergencia, la acomodación, o ambas.

La mirada implica movimientos combinados de la cabeza y del ojo

Hasta el momento hemos descrito cómo se mueven los ojos mientras la cabeza permanece quieta. Sin embargo, cuando miramos alrededor, nuestra cabeza suele moverse. La coordinación de los movimientos de la cabeza y de los ojos para dirigir la fóvea se denomina *mirada*. Como la cabeza tiene una inercia mucho mayor, durante los pequeños *movimientos de mirada* la fóvea alcanza su objetivo antes de que la cabeza se empiece a mover. Por tanto, un movimiento de mirada pequeño consiste en una sacudida seguida por un movimiento de la cabeza y, más tarde, por un reflejo vestibuloocular compensador (Capítulo 40) que mueve los ojos de nuevo al centro de la órbita en la nueva posición (Fig. 39-13A). Con respecto a los movimientos de mirada de mayor amplitud, los ojos y la cabeza se mueven simultáneamente en la misma dirección (Fig. 39-13B). Como el reflejo vestibuloocular mueve habitualmente los ojos en la dirección opuesta a la de la cabeza, el reflejo debe quedar suprimido temporalmente para que los ojos y la cabeza se muevan simultáneamente.

Muchos de los mismos centros que controlan los movimientos de sacudida simples también controlan los movimientos de mirada. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del tubérculo cuadrigémino superior provoca movimientos oculares de sacudida en un mono cuya cabeza permanezca fija. La misma estimulación en un animal cuya cabeza se puede mover libremente genera una sacudida combinada con el movimiento de la cabeza. Las neuronas del tubérculo cuadrigémino superior que transportan las señales de los movimientos oculares también se proyectan en las neuronas de la formación reticular que inervan los músculos del cuello, permitiendo posiblemente un movimiento combinado de la cabeza y el ojo para llevar la fóvea hasta un objeto de interés.

Resumen

El sistema oculomotor constituye una ventana espectacular del sistema nervioso, tanto para los médicos como para los científicos. Los pacientes con déficit oculomotores padecen diplopía, y este síntoma alarmante determina que acudan rápidamente al médico. Un médico que posea un conocimiento profundo del sistema oculomotor puede describir y diagnosticar la mayor parte de los déficit oculomotores a la cabecera del paciente, así como localizar el punto de la lesión en el cerebro teniendo en cuenta la neuroanatomía y la neurofisiología de los movimientos oculares. La mayor parte de nuestros conocimientos de los procesos neurales se han obtenido a partir del sistema oculomotor, como un microcosmos de la conducta humana.

El sistema oculomotor es el sistema de control motor más simple porque requiere la coordinación de sólo 12 músculos que mueven ambos ojos. En el ser humano y en el mono, el trabajo principal del sistema oculomotor consiste en controlar la posición de la fóvea, que es la parte más sensible de la retina. Existen seis sistemas de control diferentes para el ojo. La *fijación* mantiene quieta la fóvea sobre un objetivo; los *movimientos de sacudida* desplazan la fóvea desde un objeto de interés hasta otro; los *movimientos de persecución suave* mantienen la fóvea sobre un objetivo en movimiento; los *movimientos vestibulares y optocinéticos* mantienen el ojo quieto en el espacio cuando se mueve la cabeza, y la *convergencia* ajusta los ángulos individuales de cada ojo para mantener enfocados sobre posiciones retinianas equivalentes los objetos que están a cierta profundidad. Además, los movimientos de la cabeza ayudan a volcar la fóvea sobre un objetivo del campo visual. Los movimientos coordinados de los ojos y la cabeza se denominan movimientos de mirada.

La corteza cerebral elige como objetivos para los movimientos oculares los objetos más significativos del medio externo. Las señales corticales establecen conexiones con los circuitos motores del tronco encefálico a través del tubérculo cuadrigémino superior. Las señales corticales y cuadrigéminas no especifican la contribución de cada músculo al movimiento. En vez de ello, la programación motora de los movimientos oculares se lleva a cabo en el tronco encefálico, que traduce las señales procedentes de los centros superiores en señales apropiadas para cada músculo.

La señal nerviosa enviada a cada músculo tiene dos componentes, uno relacionado con la posición del ojo y otro con su velocidad. Las señales de velocidad y posición son generadas por sistemas neuronales diferentes, que convergen en la neurona motora. Los movimientos oculares horizontales y verticales son especificados de manera independiente; los movimientos verticales son generados en la formación reticular mesencefálica, mientras que los movimientos horizontales lo son en la formación reticular protuberancial.

Las neuronas inhibitorias impiden los movimientos oculares no deseados. Las neurona omnipausa localizadas en la formación reticular protuberancial impiden que las neuronas excitadoras del tronco cefálico estimulen las neuronas motoras. Las neuronas de fijación localizadas en la parte rostral del tubérculo cuadrigémino superior inhiben las neuronas relacionadas con el movimiento situadas en el tubérculo cuadrigémino al tiempo que excitan las neuronas omnipausa de la protuberancia. Las neuronas inhibitorias de la sustancia negra inhiben estas mismas neuronas relacionadas con el movimiento, excepto durante los movimientos de sacudida.

Michael E. Goldberg

Lecturas seleccionadas

Becker W. 1989. Metrics. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology* of *Saccadic Eye Movements*. Vol. 3, *Reviews of Oculomotor Research*. Amsterdam: Elsevier.

Colby CL, Duhamel J-R, Goldberg ME. 1995. Oculocentric spatial representation in parietal cortex. Cerebr Cortex 5:470-481.

Hepp K, Henn V, Vilis T, Cohen B. 1989. Brainstem regions related to saccade generation. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology* of *Saccadic Eye Movements*. Vol. 3, *Reviews* of *Oculomotor Research*, pp. 105-212. Amsterdam: Elsevier.

Hikosaka O, Wurtz RH. 1989. The basal ganglia. In: RH Wurtz, ME Goldberg (eds). *The Neurobiology of Saccadic Eye Movements*. Vol. 3, *Reviews* of *Oculomotor Research*, pp. 257-284. Amsterdam: Elsevier.

Leigh RJ, Zee DS. 1999. *The Neurology of Eye Movements*, 3rd ed. Philadelphia: FA Davis.

Schall JD. 1995. Neural basis of saccade target selection. Rev Neurosci 6:63-85.

Sparks DL, Mays LE. 1990. Signal transformations required for the generation of saccadic eye movements. Annu Rev Neurosci 13:309-336.

Wurtz RH, Komatsu H, Dursteler MR, Yamasaki DSG. 1990. Motion to movement: cerebral cortical visual processing for pursuit eye movements. In: Edelman, WE Gall, WM Cowan (eds). *Signal and Sense: Local and Global Order in Perceptual Maps*, pp. 233-260. New York: Wiley.

Yarbus AL. 1967. In: (ed). *Eye Movements and Vision*. New York: Plenum.

Referencias

Andersen RA, Asanuma C, Essick G, Siegel RM. 1990. Corticocortical connections of anatomically and physiologically defined subdivisions within the inferior parietal lobule. J Comp Neurol 296:65-113.

Baker R, Highstein SM. 1975. Physiological identification of interneurons and motoneurons in the abducens nucleus. Brain Res 91:292-298.

Bruce CJ, Goldberg ME. 1985. Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. J Neurophysiol 53:603-635.

Bruce CJ, Goldberg ME, Stanton GB, Bushnell MC. 1985. Primate frontal eye fields. II. Physiological and anatomical correlates of electrically evoked eye movements. J Neurophysiol 54:714-734.

Bushnell MC, Goldberg ME, Robinson DL. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. I. Modulation in posterior parietal cortex related to selective visual attention. J Neurophysiol 46:755-772.

Büttner-Ennever JA, Büttner U, Cohen B, Baumgartner G. 1982. Vertical gaze paralysis and the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus. Brain 105:125-149.

Büttner-Ennever JA, Cohen B, Pause M, Fries W. 1988. Raphe nucleus of the pons containing omnipause neurons of the oculomotor system in the monkey, and its homologue in man. J Comp Neurol 267:307-321.

Cohen B, Henn V. 1972. Unit activity in the pontine reticular formation associated with eye movements. Brain Res 46:403-410.

Colby CL, Duhamel J-R, Goldberg ME. 1996. Visual, presaccadic and cognitive activation of single neurons in monkey lateral intraparietal area. J Neurophysiol 76:2841-2852.

Cumming BG, Judge SJ. 1986. Disparity-induced and blur-induced convergence eye movement and accommodation in the monkey. J Neurophysiol 55:896-914.

Deng S-Y, Goldberg ME, Segraves MA, Ungerleider LG, Mishkin M. 1986. The effect of unilateral ablation of the frontal eye fields on saccadic performance in the monkey. In: E Keller, DS Zee (eds). *Adaptive Processes in the Visual and Oculomotor Systems*, pp. 201-208. Oxford: Pergamon.

Duhamel J-R, Colby CL, Goldberg ME. 1992. The updating of the representation of visual space in parietal cortex by intended eye movements. Science 255:90-92.

Dürsteler MR, Wurtz RH, Newsome WT. 1987. Directional pursuit deficits following lesions of the foveal representation within the superior temporal sulcus of the macaque monkey. J Neurophysiol 57:1262-1287.

Evarts EV. 1966. Methods for recording activity of individual neurons in moving animals. In: RF Rushmer (ed). *Methods in Medical Research*, pp. 241-250. Chicago: Year Book.

Fuchs AF, Luschei ES. 1970. Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movement. J Neurophysiol 33:382-392.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1993. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic «scotomas.» J Neurosci 13:1479-1497.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. 1989. Mnemonic coding of visual space in the monkey's dorsolateral prefrontal cortex. J Neurophysiol 61:331-349.

Goldberg ME, Bushnell MC. 1981. Behavioral enhancement of visual responses in monkey cerebral cortex. II. Modulation in frontal eye fields specifically related to saccades. J Neurophysiol 46:773-787.

Goldberg ME, Wurtz RH. 1972a. Activity of superior colliculus in behaving monkey. I. Visual receptive fields of single neurons. J Neurophysiol 35:542-559.

Goldberg ME, Wurtz RH. 1972b. Activity of superior colliculus in behaving monkeys. II. Effect of attention on neuronal responses. J Neurophysiol 35:560-574.

Gottlieb JP, MacAvoy MG, Bruce CJ. 1994. Neural responses related to smooth-pursuit eye movements and their correspondence with electrically elicited smooth eye movements in the primate frontal eye field. J Neurophysiol 74:1634-1653.

Hecaen J, Ajuriguerra JD. 1954. Balint's syndrome (psychic paralysis of visual fixation). Brain 77:373.

Henn V, Hepp K, Buttner-Ennever JA. 1984. The primate oculomotor system. II. Premotor system. Hum Neurobiol 1:87-95.

Henn V, Lang W, Hepp K, Resine H. 1984. Experimental gaze palsies in monkeys and their relation to human pathology. Brain 107:619-636.

Highstein SM, Baker R. 1978. Excitatory termination of abducens internuclear neurons on medial rectus moto-

neurons: relationship to syndrome of internuclear ophthalmoplegia. J Neurophysiol 41:1647-1661.
Hikosaka O, Sakamoto M, Usui S. 1989. Functional properties of monkey caudate neurons. I. Activities related to saccadic eye movements. J Neurophysiol 61:780-798.
Horn AK, Büttner-Ennever JA, PW, Reichenberger I. 1994. Neurotransmitter profile of saccadic omnipause neurons in nucleus raphe interpositus. J Neurosci 4:2032-2046.
Judge SJ, Cumming BG. 1986. Neurons in the monkey midbrain with activity related to vergence eye movement and accommodation. J Neurophysiol 55:915-930.
Kanaseki T, Sprague JM. 1974. Anatomical organization of pretectal and tectal laminae in the cat. J Comp Neurol 158:319-337.
Keller EL. 1974. Participation of medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. J Neurophysiol 37:316-332.
Komatsu H, Wurtz RH. 1989. Modulation of pursuit eye movements by stimulation of cortical areas MT and MST. J Neurophysiol 62:31-47.
Laurutis VP, Robinson DA. 1986. The vestibular reflex during human saccadic eye movements. J Physiol (Land) 373:209-233.
Lee C, Rohrer WH, Sparks DL. 1988. Population coding of saccadic eye movements by neurons in the superior colliculus. Nature 332:357-360.
Luschei ES, Fuchs AF. 1972. Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. J Neurophysiol 35:445-461.
Lynch JC, Graybiel AM, Lobeck LJ. 1985. The differential projection of two cytoarchitectonic subregions of the inferior parietal lobule of macaque upon the deep layers of the superior colliculus. J Comp Neurol 235:241-254.
Lynch JC, McLaren JW. 1989. Deficits of visual attention and saccadic eye movements after lesions of parieto-occipital cortex in monkeys. J Neurophysiol 61:74-90.
Lynch JC, Mountcastle VB, Talbot WH, Yin TCT. 1977. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. J Neurophysiol 40:362-389.
May JG, Keller EL, Suzuki DA. 1988. Smooth-pursuit eye movement deficits with chemical lesions in the dorsolateral pontine nucleus of the monkey J Neurophysiol 59:952-977.
McFarland JL, Fuchs AF. 1992. Discharge patterns in nucleus prepositus hypoglossi and adjacent medial vestibular nucleus mduring horizontal eye movement in behaving macaques. J Neurophysiol 68:319-332.
Morrow MJ, Sharpe JA. 1993. Retinotopic and directional deficits of smooth pursuit initiation after posterior cerebral hemispheric lesions. J Neurol 43:595-603.
Munoz DP, Wurtz RH. 1993a. Fixation cells in monkey superior colliculus. I. Characteristics of cell discharge. J Neurophysiol 70:559-575.
Munoz DP, Wurtz RH. 1993b. Fixation cells in monkey superior colliculus. II. Reversible activation and deactivation. J Neurophysiol 70:576-589.
Mustari MJ, Fuchs AF, Wallman J. 1988. Response properties of dorsolateral pontine units during smooth pursuit in the rhesus macaque. J Neurophysiol 60:664-686.
Newsome WT, Wurtz RH, Dürsteler MR, Mikami A. 1985. Deficits in visual motion processing following ibotenic acid lesions of the middle temporal visual area of the macaque monkey. J Neurosci 5:825-840.
Newsome WT, Wurtz RH, Komatsu H. 1988. Relation of cortical areas MT and MST to pursuit eye movements. II. Differentiation of retinal from extraretinal inputs. J Neurophysiol 60:604-620.
Olson CR, Gettner SN. 1995. Object-centered direction selectivity in the macaque supplementary eye field. Science 269:985-988.
Raybourn MS, Keller EL. 1977. Colliculo-reticular organization in primate oculomotor system. J Neurophysiol 269:985-988.
Robinson DA. 1975. Oculomotor control signals. In: G Lennerstrand, P Bach-y-Rita. *Basic Mechanisms of Ocular Motility and Their Clinical Implications*, pp. 337-374. Oxford: Pergamon.
Robinson DA. 1970. Oculomotor unit behavior in the monkey. J Neurophysiol 33:393-404.
Schiller PH, Koerner F. 1971. Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the alert rhesus monkey. J Neurophysiol 34:920-936.
Schiller PH, True SD, Conway JL. 1980. Deficits in eye movements following frontal eye field and superior colliculus ablations. J Neurophysio l44:1175-1189.
Segraves MA, Goldberg ME. 1987. Functional properties of corticotectal neurons in the monkey's frontal eye field. J Neurophysiol 58:1387-1419.
Suzuki DA, Keller EL. 1984. Visual signals in the dorsolateral pontine nucleus of the alert monkey: their relationship to smooth-pursuit eye movements. Exp Brain Res 53:473-478.
Suzuki DA, May J, Keller EL. 1984. Smooth-pursuit eye movement deficits with pharmacological lesions in monkey dorsolateral pontine nucleus. Soc Neurosci Abst 10:58.
Tyler HR. 1968. Abnormalities of perception with defective eye movements (Balint's syndrome). Cortex 4:154-171.
von Noorden GK. 1980. *Burian-Von Noorden's Binocular Vision and Ocular Motility*. St. Louis: Mosby.
Wurtz RH, Goldberg ME. 1972. Activity of superior colliculus in behaving monkey. III. Cells discharging before eye movements. J Neurophysiol 35:575-586.
Zee DS. 1977. Disorders of eye-head coordination. In: BA Brooks, FJ Bajandas. Eye *Movements*, pp. 9-39. New York: Plenum.

40

El sistema vestibular

El laberinto vestibular contiene cinco órganos receptores

- Las células ciliadas traducen los estímulos mecánicos en potenciales de receptor
- El nervio vestibular transmite información sensorial procedente de los órganos vestibulares
- El utrículo y el sáculo detectan aceleraciones lineales
- Los conductos semicirculares detectan aceleraciones angulares
- La mayor parte de los movimientos generan patrones complejos de estimulación vestibular
- La enfermedad de Ménière afecta al laberinto vestibular

Los reflejos vestibulares estabilizan los ojos y el cuerpo cuando se mueve la cabeza

- Los reflejos vestibulooculares compensan el movimiento de la cabeza
- El nistagmo vestibular modifica la posición de los ojos durante la rotación sostenida de la cabeza
- Los reflejos otolíticos compensan el movimiento lineal y las desviaciones de la cabeza relacionadas con la gravedad
- El sistema optocinético complementa los reflejos vestibulooculares
- Los reflejos vestibuloespinales son importantes para el mantenimiento de la postura vertical

Las conexiones centrales del aparato vestibular integran las señales vestibulares, visuales y motoras

- El nervio vestibular indica la velocidad de la cabeza a los núcleos vestibulares
- Diversas estructuras corticales y subcorticales contribuyen al reflejo optocinético
- La proyección vestibular hacia la corteza cerebral permite la percepción de la rotación y de la orientación vertical

Resumen

LOS AVIONES Y SUBMARINOS navegan en tres dimensiones utilizando sistemas de navegación sofisticados que registran cada aceleración y cada giro. Los giroscopios láser y los ordenadores han permitido la navegación con una precisión sin precedentes. No obstante, los principios del movimiento inercial son antiguos: los vertebrados han usado sistemas análogos durante 500 millones de años, y los invertebrados durante un tiempo todavía mayor.

El sistema vestibular está diseñado para responder a dos cuestiones básicas para la vida humana: «¿qué es lo que hay arriba?» y «¿hacia dónde estoy yendo?» Las respuestas las obtiene el sistema vestibular mediante la medición de la aceleración lineal y angular de la cabeza a través de un dispositivo de cinco órganos sensoriales que existen en el oído interno (el laberinto membranoso o vestibular). La aceleración de la cabeza modifica la posición de los haces de estructuras ciliadas adheridas a las células ciliadas del laberinto vestibular. Esta distorsión modifica el potencial de membrana y los patrones de liberación de transmisores en estas células, alterando los patrones de descarga de las neuronas vestibulares que las inactivan. A su vez, las neuronas vestibulares transportan señales de velocidad y aceleración de la cabeza hasta los núcleos vestibulares del tronco encefálico. Esta información es útil para mantener el equilibrio e influye en la manera con que percibimos el espacio. En este capítulo consideraremos cómo las células ciliadas del aparato vestibular generan las señales primarias para la aceleración de la cabeza, y cómo el cerebro integra estas señales.

El origen inicial del sistema vestibular reside en las eferencias de los receptores del laberinto, que alcanzan los núcleos vestibulares que ocupan una posición destacada en el tronco encefálico. Como veremos en el próximo capítulo, diversos componentes del sistema vestibular producen una variedad de reflejos posturales como los que hacen posible la postura erecta, sobre ambos pies.

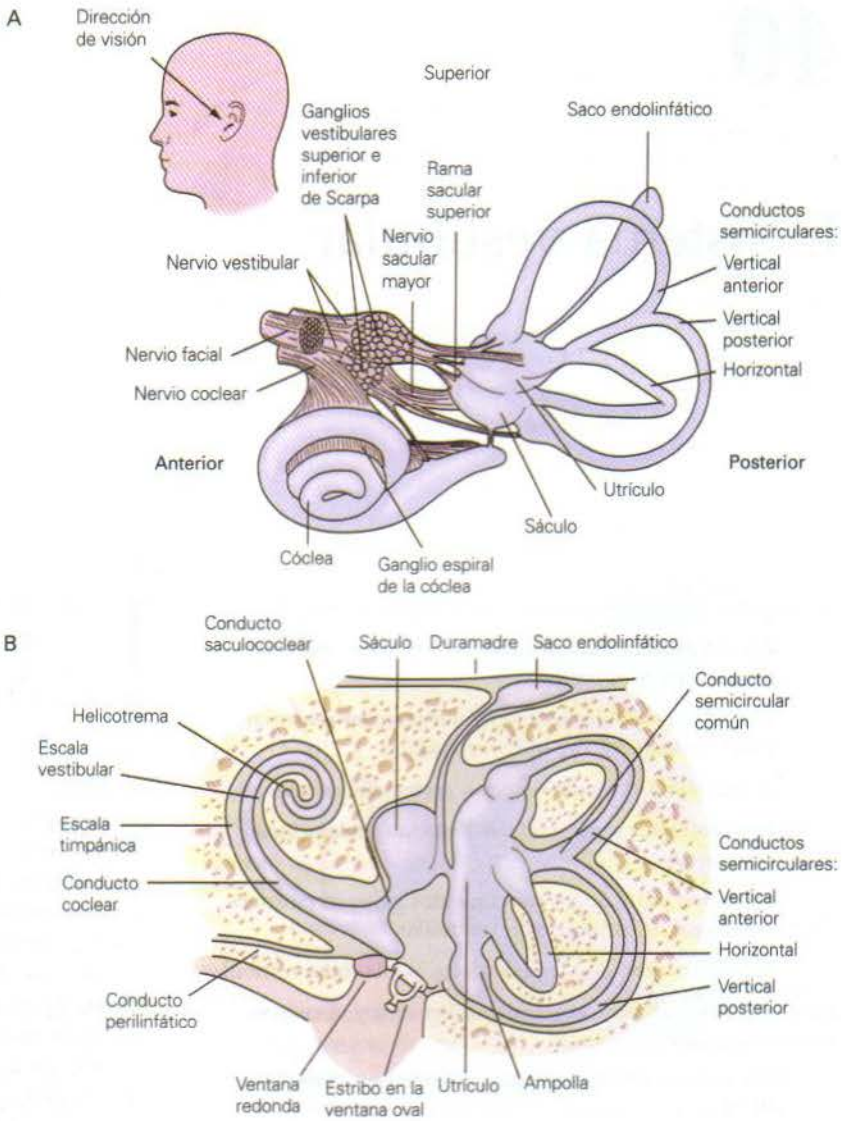


Figura 40-1. El laberinto vestibular.

A. Localización de las divisiones vestibular y coclear del oído interno con respecto a la cabeza.

B. El oído interno está dividido en laberinto óseo y laberinto membranoso. El laberinto óseo está limitado por la porción petrosa del hueso temporal. En el interior de esta estructura se sitúa el laberinto membranoso, que contiene los órganos de la audición (la cóclea) y del equilibrio (el utrículo, el sáculo y los conductos semicirculares). El espacio que queda entre el hueso y la membrana está relleno de perilinfa, mientras que el laberinto membranoso lo ésta de endolinfa. Las células sensoriales en el utrículo, el sáculo y la ampolla de los conductos semicirculares responden al movimiento de la cabeza. (Adaptado de Iurato, 1967.)

Finalmente, a través de vías en las que están implicados los núcleos motores oculares y el cerebelo, el sistema vestibular también controla los movimientos oculares reflejos que estabilizan las imágenes retinianas a pesar del movimiento de la cabeza y del cuerpo.

El laberinto vestibular contiene cinco órganos receptores

Las células ciliadas traducen los estímulos mecánicos en potenciales de receptor

Los dos laberintos vestibulares son estructuras con simetría en espejo que se localizan en los oídos internos (Figura 40-1). Cada laberinto vestibular comprende cinco órganos receptores que, complementados con los situados en el oído contralateral, pueden medir la aceleración lineal a lo largo de cualquier eje y la aceleración angular aproximadamente en cualquier eje. Las aceleraciones lineales, como las producidas por la gravedad y las resultantes de los movimientos del cuerpo, son detectadas por el *utrículo* y el *sáculo*. Las aceleraciones angulares debidas a la rotación de la cabeza o del cuerpo son medidas por los conductos semicirculares. Los órganos receptores están rodeados por el tejido conjuntivo que constituye el *laberinto membranoso*; una capa de hueso laminar, el *laberinto óseo*, rodea el laberinto membranoso y lo separa del hueso esponjoso del cráneo.

Aunque el propio nombre del laberinto indica su complejidad geométrica, la organización fundamental de los cinco receptores que lo constituyen no es excesivamente complicada. En relación con su origen a partir del ectodermo de superficie embrionario, cada órgano está revestido de una lámina continua de células epiteliales. Por acción de las bombas de iones, ciertas células de este epi-

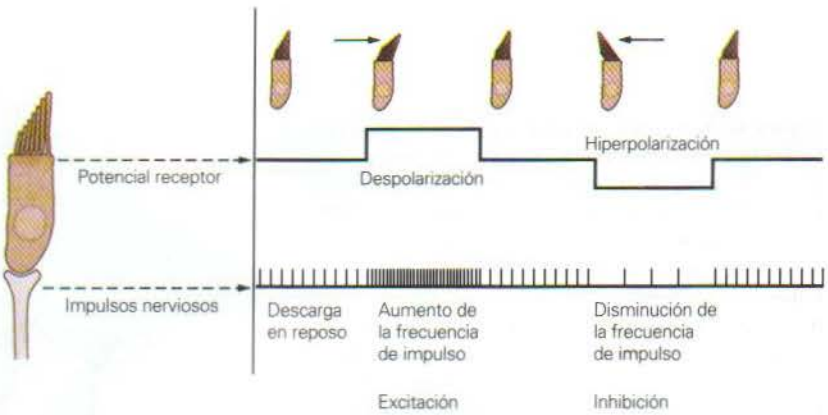


Figura 40-2. Las células ciliadas del laberinto vestibular traducen los estímulos mecánicos en señales nerviosas. En la punta de cada célula hay un haz piloso en el que diversos estereocilios se juntan formando un único cinocilio. El potencial de membrana de la célula receptora depende de la dirección con la que se inclina el haz piloso. La inclinación hacia el cinocilio provoca que la célula se despolarice y, por tanto, incrementa el ritmo de activación en la fibra aferente. La inclinación con alejamiento del cinocilio provoca que la célula se despolarice, disminuyendo de esta manera el ritmo de activación aferente. (Adaptado de Flock, 1965.)

telio producen la *endolinfa*, un líquido extracelular especial que baña las superficies celulares apicales. Al igual que la endolinfa coclear, este líquido contiene abundante K^+ pero es pobre en Na^+ y Ca^{2+}. Un complejo de unión que rodea la punta de cada célula incluye uniones intercelulares herméticas que separan la endolinfa del líquido extracelular habitual, la *perilinfa*, que rodea el laberinto membranoso y baña las superficies epiteliales basolaterales.

Durante su desarrollo, el laberinto evoluciona desde un saco simple hasta un complejo de órganos interconectados. Sin embargo, persiste su organización topológica fundamental: cada órgano se origina como una bolsa revestida de epitelio que sobresale a partir del quiste ótico, y los espacios endolinfáticos del interior de los distintos órganos mantienen su continuidad en el adulto. Los espacios endolinfáticos del laberinto vestibular también están conectados a la escala media de la cóclea a través del conducto saculococlear.

Entre las células epiteliales que revisten el laberinto membranoso hay 5 grupos de células ciliadas, un grupo en cada órgano receptor. Al igual que las células ciliadas que median la audición en la cóclea, las ciliadas del laberinto vestibular tienen haces pilosos que traducen los estímulos mecánicos en potenciales del receptor. Los principios generales de la transducción mecanoeléctrica por las células ciliadas (Capítulo 31) también se aplican a estas células. La inclinación de un haz piloso hacia el cinocilio induce a una despolarización que, a su vez, incrementa la liberación de transmisor sináptico. La inclinación con alejamiento del cinocilio hiperpolariza la célula ciliada y reduce la liberación de neurotransmisor (Fig. 40-2).

El nervio vestibular transmite información sensorial procedente de los órganos vestibulares

Las células ciliadas del laberinto vestibular envían sus señales a los núcleos vestibulares del tronco encefálico a través de aproximadamente 20 000 axones mielínicos que constituyen el componente vestibular del VIII par craneal. Los cuerpos celulares de las neuronas vestibulares están agrupados en el *ganglio vestibular*, que se localiza en un engrosamiento del nervio vestibular dentro del conducto auditivo interno (Fig. 40-1). La mayor parte de las fibras aferentes vestibulares se activan tónicamente y fásicamente; en algunas células la activación persiste de manera indefinida, pero en otras se adapta durante la estimulación mantenida. Por tanto, las aferentes vestibulares proporcionan información acerca de la estimulación sostenida, como la aceleración por la gravedad, y acerca de las modificaciones súbitas en las aceleraciones del cuerpo. Es probable que la disminución, dependiente del tiempo, de la activación aferente vestibular represente el fundamento de la adaptación a distintos niveles, como el de la transducción mecanoeléctrica por las células ciliadas y la acomodación por las fibras nerviosas.

Al igual que la mayor parte de las demás células ciliadas, las del sistema vestibular humano reciben eferencias del tronco encefálico. Aunque el efecto de estas señales eferentes no se ha estudiado con detalle mediante el registro *in situ* de las células ciliadas, la estimulación de las fibras procedentes del tronco encefálico causa efectos notables sobre la sensibilidad de los axones aferentes procedentes de algunas células ciliadas, como sería de esperar si la activación de las fibras eferentes diera lugar a potenciales postsinápticos inhibitorios en las células ciliadas. Sin embargo, en otras células ciliadas, la activación de las fibras eferentes induce un incremento de la excitabilidad de causa desconocida.

Dado que las células ciliadas son esencialmente calibradores de distensión, y que se exponen en el Capítulo 31, la clave para comprender el funcionamiento de cada órgano vestibular está en la manera con que los estímulos mecánicos son liberados a las células ciliadas constituyentes. Las diferentes sensibilidades del utrículo y el sáculo se pueden explicar por sus relaciones mecánicas distintivas, así como también las distintas sensibilidades de los tres conductos semicirculares.

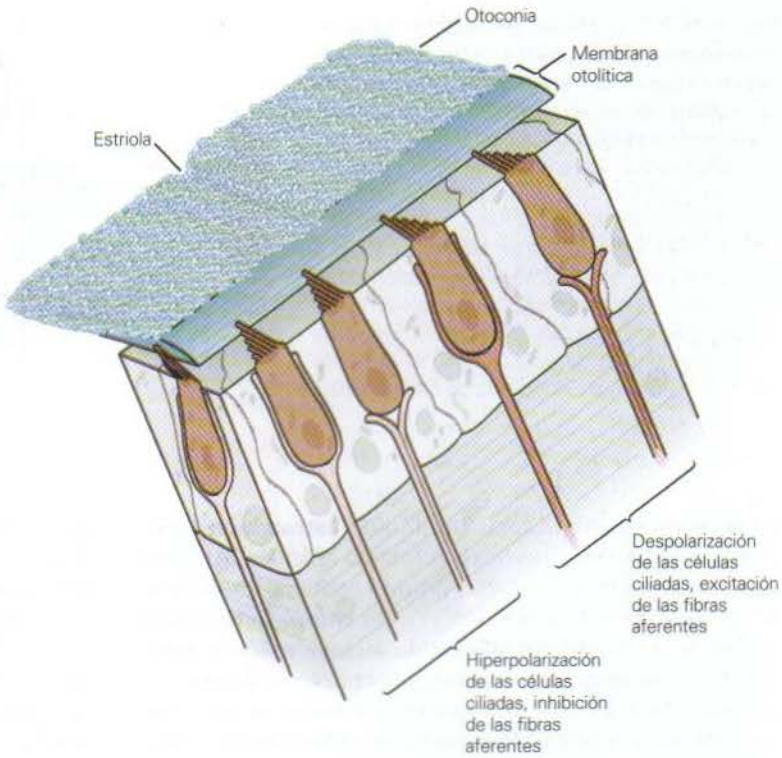


Figura 40-3. El utrículo está organizado para detectar la inclinación de la cabeza. Las células ciliadas del epitelio del utrículo contienen haces pilosos corticales que se proyectan en la membrana otolítica, un material gelatinoso con pequeños cálculos de carbonato cálcico (otoconia). Los haces pilosos están polarizados, pero no todas las células se orientan en la misma dirección. La respuesta de una célula ciliada del utrículo a una inclinación de la cabeza depende de la dirección con la que se inclinan sus cilios debido a la fuerza gravitacional de los otolitos. Cuando la cabeza se inclina en la dirección del eje de polaridad de una célula ciliada concreta, esta célula presenta despolarización y excita la fibra aferente. Cuando la cabeza se inclina en la dirección opuesta, la célula ciliada se hiperpolariza e inhibe la fibra aferente (véase la Fig. 40-2). (Adaptado de Iurato, 1967.)

El utrículo y el sáculo detectan aceleraciones lineales

Los órganos más sencillos del laberinto son el utrículo (o *utriculus*) y el sáculo (o *sacculus*), cada uno de los cuales consiste en una estructura sacciforme ovoidea de laberinto membranoso con una longitud máxima de aproximadamente 3 mm. El complemento de células ciliadas en cada órgano se localiza en una placa aproximadamente elipsoide denominada la *mácula*. El utrículo humano contiene unas 30 000 células ciliadas, mientras que el sáculo contiene alrededor de 16 000.

El haz piloso situado en la punta de cada célula ciliada se extiende hasta el espacio endolinfático del utrículo o del sáculo donde su parte superior está adherida a una lámina gelatinosa, la *membrana otolítica*, que cubre toda la mácula sensorial (Fig. 40-3). Sobre la membrana otolítica, e incluidas en su interior, hay unas partículas densas denominadas *otoconia* («polvo auditivo»), constituidas por carbonato cálcico en forma de calcita mineral. Las otoconias tienen una longitud de 0.5-10 μm y rellenan las cavidades endolinfáticas del utrículo y del sáculo. Debido a la prominencia de las otoconias, el utrículo y el sáculo se denominan *órganos otolíticos*.

Cuando la cabeza experimenta una aceleración lineal, el laberinto membranoso también se desplaza porque está fijado al cráneo. Sin embargo, la masa otoconial es libre para desplazarse en el interior del órgano receptor. Debido a su inercia, esta masa va por detrás del movimiento de la cabeza. El movimiento de la otoconia se comunica a la membrana otolítica gelatinosa que, a su vez, se desplaza con respecto al epitelio subyacente. Finalmente, este movimiento produce la inclinación de los haces pilosos que unen la membrana otolítica a la mácula, iniciando una respuesta eléctrica en las células ciliadas.

Aunque la aceleración lineal puede ser de cualquier magnitud y puede estar orientada en cualquier dirección, los órganos otolíticos están dispuestos para proporcionar al sistema nervioso central un patrón único de señales por cada aceleración dentro del intervalo fisiológico. Cuando la cabeza está en su posición normal, la mácula de cada utrículo es aproximadamente horizontal. Cualquier aceleración sustancial en el plano horizontal provoca la inclinación de al menos algunos haces pilosos. Cualquier tipo de aceleración horizontal causa la despolarización máxima de un grupo de células ciliadas e inhibe también de manera máxima un grupo complementario porque las distintas células ciliadas están orientadas de manera que sus ejes de mayor mecano-sensibilidad (Cap. 31) están en todas las direcciones posibles (Figura 40-4). Otras células ciliadas, cuyos ejes de sensibilidad están en diferentes ángulos con respecto a la aceleración, son excitadas o inhibidas según sus orientaciones. Las fibras nerviosas aferentes procedentes de cada utrículo proporcionan de esta manera una representación rica y redundante de la magnitud y orientación de cualquier aceleración en el plano horizontal. Como los utrículos son bilaterales, el cerebro recibe información adicional procedente del laberinto contralateral.

El funcionalismo de los sáculos pares es similar al de

los utrículos. Las células ciliadas representan todas las posibles orientaciones en el plano de cada mácula, pero las máculas están orientadas verticalmente en planos casi parasagitales. Por tanto, los sáculos son especialmente sensibles a las aceleraciones verticales, de las cuales la gravedad es la más ubicua y la más importante. Ciertas células ciliadas saculares también responden a las aceleraciones en el plano horizontal; en particular, el sáculo es sensible a los movimientos sobre el eje anteroposterior.

Los conductos semicirculares detectan aceleraciones angulares

Las *aceleraciones angulares* se producen siempre que un objeto modifica su velocidad de rotación alrededor de un eje. Por tanto, nuestra cabeza experimenta una aceleración angular durante los movimientos de giro o inclinación de la misma, durante los movimientos rotatorios del cuerpo y durante los movimientos de giro en la locución activa o pasiva. Los tres conductos semicirculares de cada laberinto vestibular detectan estas aceleraciones angulares e informan de su magnitud y orientación al cerebro.

El nombre de conducto semicircular refleja adecuadamente su estructura macroscópica, que consiste en un tubo aproximadamente semicircular de laberinto membranoso que se extiende desde el utrículo (Fig. 40-1). Sin embargo, el término de «conducto» es equívoco porque el órgano es realmente un tubo cerrado con un diámetro global de casi 8 mm y relleno de endolinfa.

Al igual que los órganos otolíticos, los conductos semicirculares detectan aceleraciones debido a la inercia de su contenido interno. No obstante, en estos conductos es la masa de endolinfa propia la que responde a las aceleraciones. Consideremos el ejemplo más sencillo de movimiento rotatorio con incremento suave, es decir, una aceleración angular constante, alrededor de un eje que pasa perpendicularmente a través del centro de un conducto semicircular. A medida que la cabeza gira cada vez más rápido moviliza consigo el laberinto óseo y membranoso. Sin embargo, debido a la inercia, la endolinfa tiende a ir por detrás y, de esta manera, gira en el conducto semicircular en una dirección opuesta a la de la cabeza.

Una taza de café nos permite demostrar el movimiento de la endolinfa en un conducto semicircular. Si hacemos girar suavemente la taza alrededor de su eje vertical, podemos observar una burbuja cerca del límite externo del líquido. A medida que la taza empieza a girar, el café tiende a mantener su orientación original en el espacio y, de esta manera, experimenta una contrarrotación en la taza. Al final del movimiento de giro, cuando la taza se desacelera, el café se mueve en la dirección opuesta.

El líquido no se puede mover libremente alrededor de la totalidad de un conducto semicircular. En vez de ello, el espacio endolinfático de cada conducto está interrumpido por un diafragma gelatinoso, la *cúpula*, que se extiende a través del conducto en su región más ancha, una

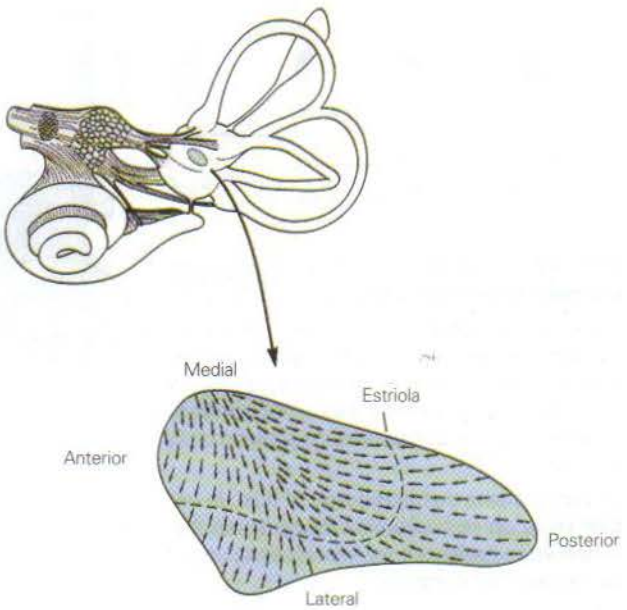


Figura 40-4. El eje de sensibilidad mecánica de cada célula ciliada en el utrículo está orientado hacia la estriola, un borde curvo que discurre sobre la superficie de la mácula. El esquema muestra la variación resultante en los ejes (**flechas**) de la población de células ciliadas. Debido a esta disposición, la inclinación en cualquier dirección induce la despolarización de algunas células y la hiperpolarización de otras, sin tener ningún efecto sobre un tercer grupo. (Adaptado de Spoendlin, 1966.)

dilatación denominada *ampolla* (Fig. 40-5). Alrededor de la mayor parte de su perímetro, la cúpula está adherida al revestimiento epitelial del conducto. Sin embargo, la porción de la curva que establece contacto con la cresta ampollar está anclada de manera menos firme; aquí, la cúpula es atravesada por haces pilosos que se extienden desde un grupo de casi 7000 células ciliadas.

Cuando la endolinfa empieza a moverse por a una aceleración, este líquido presiona contra una superficie de la cúpula. Debido a su flexibilidad, la cúpula se arquea; el borde en el que los haces pilosos se insertan también se flexiona, estimulando de esta forma a las células ciliadas asociadas. Como a que todos los haces pilosos de cada conducto semicircular comparten una orientación común, la aceleración angular en una dirección despolariza las células ciliadas y excita los axones aferentes, mientras que la aceleración en la dirección opuesta hiperpolariza las células receptoras y disminuye la actividad nerviosa espontánea. Al igual que ocurre con los demás órganos receptores del oído interno, la magnitud de la respuesta de las células ciliadas, así como la de los axones aferentes, está en relación con la amplitud de estimulación.

En cada laberinto los tres conductos son casi exactamente perpendiculares entre sí de manera que los canales representan aceleraciones alrededor de tres ejes mutuamente ortogonales (Fig. 40-6). Sin embargo, los planos en los que se sitúan los conductos semicirculares no se

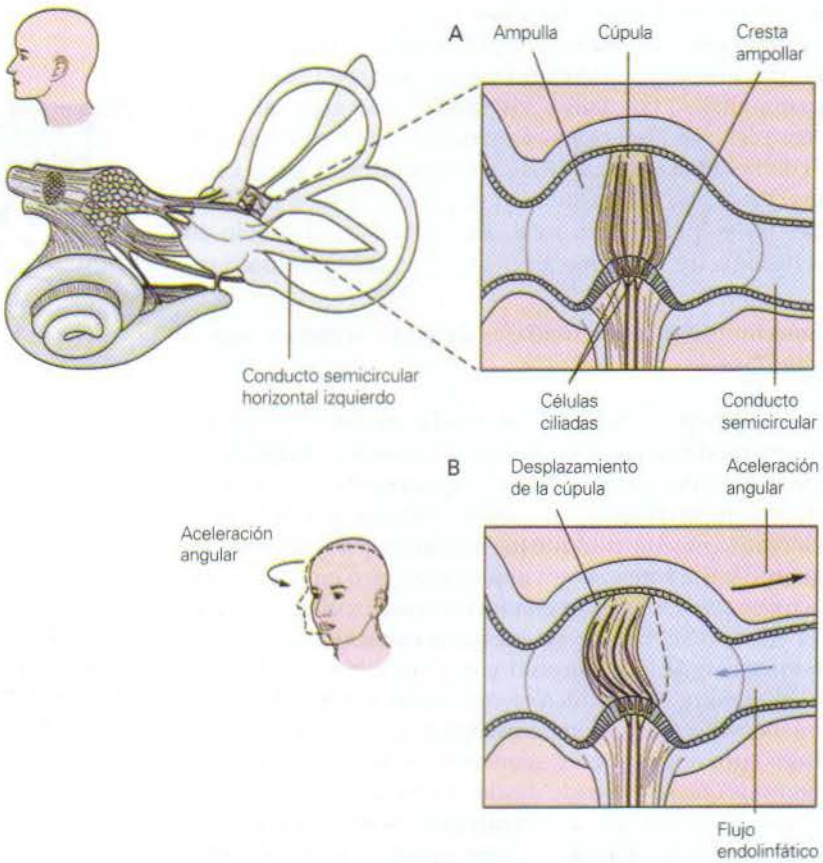


Figura 40-5. Organización de la ampolla de un conducto semicircular.

A. Una zona engrosada de epitelio, la cresta ampollar, contiene las células ciliadas. Los haces pilosos de las células ciliadas se extienden en un diafragma gelatinoso denominado cúpula que se sitúa desde la cresta hasta el techo de la ampolla.

B. La cúpula está desplazada por el flujo de endolinfa cuando se mueve la cabeza. El resultado es que los haces pilosos que alcanzan la cúpula también se desplazan.

corresponden con los principales planos anatómicos de la cabeza. Como su nombre indica, el conducto semicircular horizontal de cada oído esta situado casi horizontalmente cuando la cabeza permanece en su posición erguida habitual. Este conducto es, por tanto, sensible a las rotaciones alrededor de un eje *vertical*, por ejemplo al girar el cuello. El plano en el que se sitúa cada conducto semicircular vertical está inclinado aproximadamente 45° con respecto al plano coronal, de manera que el extremo lateral de cada conducto es rostral respecto al borde medial. Los planos de los dos conductos verticales posteriores están inclinados aproximadamente 45° en la dirección opuesta.

Los laberintos vestibulares de ambos lados de la cabeza se disponen sistemáticamente uno con respecto al otro. Por ello, los dos conductos horizontales están situados en un plano común y, en consecuencia, funcionan en conjunto (Fig. 40-7). Por el contrario, cada conducto vertical anterior está situado en el mismo plano que el conducto vertical *posterior* contralateral.

La mayor parte de los movimientos generan patrones complejos de estimulación vestibular

Aunque las acciones de los órganos vestibulares pueden separarse conceptual y experimentalmente, como también se puede hacer con las acciones de los laberintos vestibulares derecho e izquierdo, los movimientos reales del ser humano generalmente inducen un patrón complejo de excitación e inhibición en diversos órganos receptores en ambos lados del cuerpo. Consideremos, por ejemplo, la acción de levantarse del asiento del conductor en un coche. Cuando comenzamos a girarnos hacia la puerta, ambos conductos semicirculares son estimulados intensamente. El movimiento lateral simultáneo hacia la puerta del coche estimula las células ciliadas en ambos utrículos con un patrón que se modifica continuamente a medida que la orientación de la cabeza en giro cambia con respecto a la dirección del movimiento del cuerpo. Un complemento orientado adecuadamente de las células ciliadas en cada sáculo queda excitado y un grupo con orientación opuesta queda inhibido, debido a la aceleración vertical que acompaña al levantamiento hasta una posición erguida. Para terminar, la finalización de la maniobra implica aceleraciones lineal y angular opuestas a las del inicio de la misma.

De nuevo, el ejemplo de la taza de café confirma el patrón complejo de aceleraciones implicadas en un movimiento incluso muy sencillo. Por ejemplo, podemos examinar el resultado de llevar la taza desde una posición intermedia enfrente del cuerpo hasta una posición lateral a la distancia del brazo, aproximadamente los movimientos necesarios para servir a otra persona. El com-

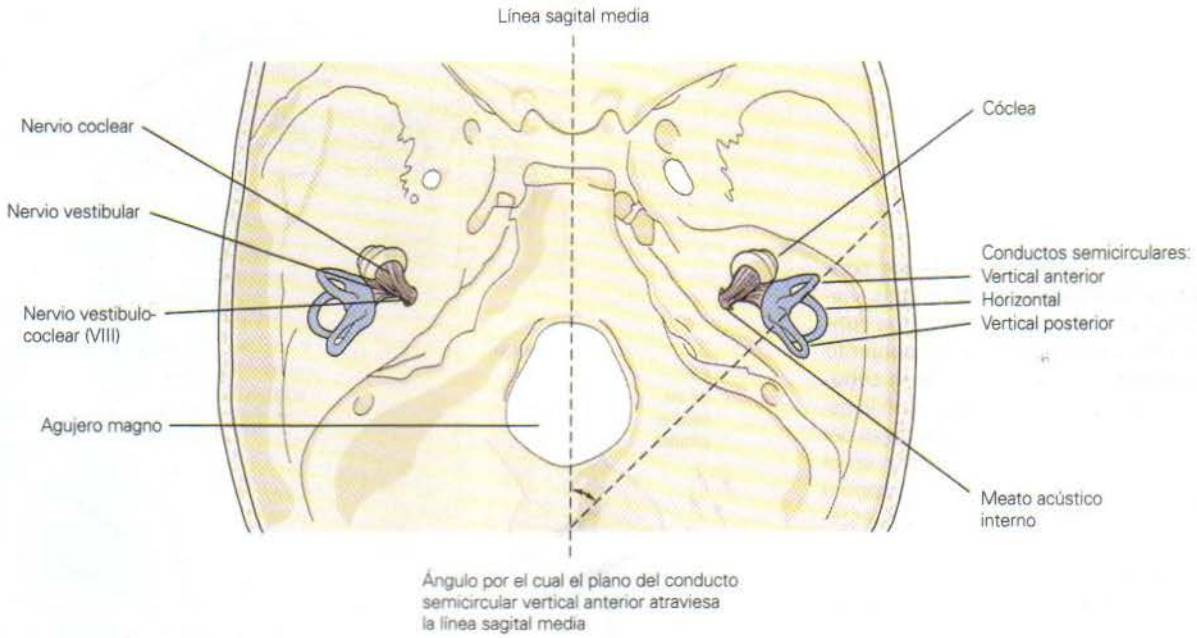


Figura 40-6. La simetría bilateral de los conductos semicirculares. Los conductos horizontales de ambos lados están en el mismo plano y, por tanto, son pares funcionales. Por el contrario, el conducto vertical anterior de un lado y el conducto vertical posterior del lado opuesto están en el mismo plano y, de la misma manera, actúan como pares funcionales.

ponente angular de la aceleración determina que el café gire en el interior de la taza, mientras que el componente lineal provoca que el líquido rebose por encima de su borde. La finalización del movimiento genera movimientos contrarios del líquido que reflejan las aceleraciones lineal y angular en la dirección opuesta.

A la vista de la complejidad de los estímulos sensoriales asociados a los actos cotidianos aparentemente más simples, podemos apreciar mejor por qué los lactantes necesitan muchos meses de entrenamiento para poder andar con los dos pies. Incluso los adultos deben trabajar de manera diligente para incorporar en reflejos los nuevos patrones de estimulación vestibular asociados a las experiencias nuevas, por ejemplo, pilotar un avión. También parece probable que la necesidad de un entrenamiento continuo por parte de los deportistas tenga el objetivo de un una sintonización fina de las vías vestibulares y de las eferencias motoras asociadas.

El patrón complementario y redundante de estimulación de diversos órganos receptores, tanto en un laberinto vestibular como entre los dos oídos internos, explica por qué las lesiones de los receptores y de las vías vestibulares pueden causar a desorientación y vértigo. El sistema nervioso central asocia un patrón particular de actividad neuronal con cada acción motora en nuestro repertorio de conductas. Si un componente del sistema vestibular es excesivamente activo o anormalmente silente, el cerebro recibe información inadecuada sobre la aceleración y los reflejos provocados por aferencias vestibulares comprensiblemente disminuyen. Sólo entonces nos damos cuenta del trabajo que realiza el sistema vestibular. En los casos más graves, el laberinto patológico puede ser destruido quirúrgicamente con objeto de dispensar al cerebro de las señales vestibulares de carácter errático e incapacitante.

La enfermedad de Ménière afecta al laberinto vestibular

Además de los problemas que afectan a las células ciliadas en general, las células efectoras del laberinto vestibular son vulnerables a un trastorno espontáneo y mal conocido denominado *enfermedad de Ménière*. Este síndrome se caracteriza por vértigo recidivante e intermitente con crisis que duran entre decenas de minutos y decenas de horas y cuya gravedad varía entre leve e intensa con carácter incapacitante. Los síntomas vestibulares se suelen acompañar zumbidos de oídos (*acúfenos*) y distorsión auditiva, lo que indica que las cócleas también están implicadas.

Habitualmente, este trastorno afecta a personas de edad madura y generalmente es unilateral. En algunos pacientes, las crisis son desencadenadas o exacerbadas por la ingestión copiosa de sal o por la ansiedad. Aunque algunas personas consiguen un alivio parcial con diuréticos, sedantes o esteroides, pero no existe ningún tratamiento eficaz para este trastorno. En los casos graves de enfermedad de Ménière es necesario destruir las células ciliadas mediante el antibiótico estreptomicina o bien eliminar quirúrgicamente el laberinto afectado para aliviar el vértigo grave.

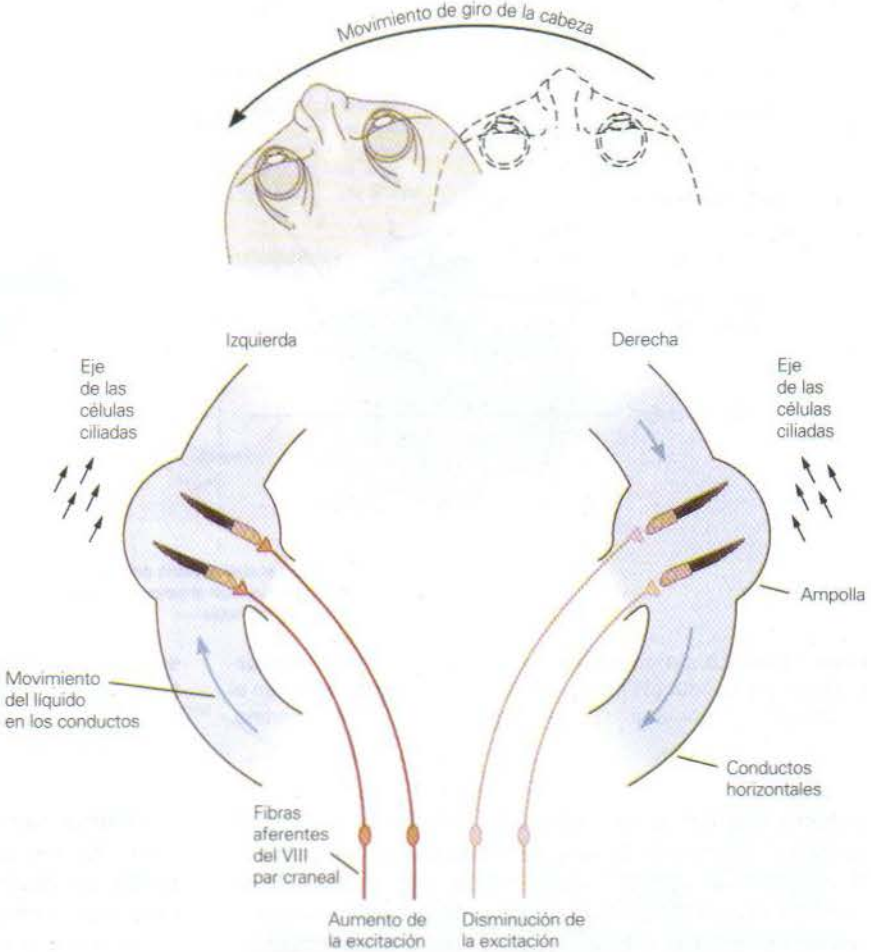


Figura 40-7. Este esquema de los conductos semicirculares horizontales vistos desde arriba muestra cómo los conductos emparejados trabajan en conjunto para señalar el movimiento de la cabeza. Debido a la inercia, la rotación de la cabeza en dirección contraria a las agujas del reloj hace que la endolinfa se mueva en el sentido de las agujas del reloj con respecto a los canales. Esto provoca que los estereocilios del conducto izquierdo se reflejen en la dirección excitadora, excitando por tanto las fibras aferentes de este lado. En el conducto derecho, las células ciliadas se hiperpolarizan y aquí disminuye la excitación aferente.

La causa de la enfermedad de Ménière es desconocida. El estudio histológico del oído afectado revela hidropesía endolinfática o edema en los espacios endolinfáticos junto con lesión de las células epiteliales, especialmente de las células ciliadas. Las características histopatológicas sugieren que las crisis se deben al mal drenaje de la endolinfa que sale normalmente del laberinto a través del conducto endolinfático y es absorbida en el líquido cefalorraquídeo a través del saco endolinfático. En ocasiones, los pacientes son tratados mediante la implantación quirúrgica de una derivación que dirige el exceso de endolinfa directamente hasta el líquido cefalorraquídeo, un procedimiento que no siempre resulta eficaz.

Los reflejos vestibulares estabilizan los ojos y el cuerpo cuando se mueve la cabeza

El nervio vestibular transmite información relativa a la aceleración de la cabeza hasta los núcleos vestibulares del bulbo raquídeo que, a su vez, distribuyen esta información hasta centros superiores. Esta red central de conexiones vestibulares es la responsable de los diferentes reflejos que utiliza el cuerpo para compensar el movimiento de la cabeza y la percepción del movimiento en el espacio. Estos reflejos son los *reflejos vestibulooculares* que mantienen quietos los ojos cuando se mueve la cabeza, y los *reflejos vestibuloespinales* que permiten al sistema motor esquelético compensar el movimiento de la cabeza.

Los reflejos vestibulooculares compensan el movimiento de la cabeza

El ojo humano puede percibir en la retina las imágenes estables mejor que las imágenes en movimiento. Cuando se mueve la cabeza, los ojos se mantienen quietos debido a los reflejos vestibulooculares de los músculos oculares. Si una persona mueve su cabeza mientras que lee esta frase todavía es capaz de leerla debido a los reflejos vestibulooculares. Sin embargo, si esta persona mueve el libro a la misma velocidad, ya no es capaz de leer la frase porque la visión es la única pista que tiene el cerebro para estabilizar la imagen del libro en movimiento en la retina. El procesamiento visual es mucho más lento y menos eficaz que el procesamiento vestibular para la estabilización de la imagen.

El aparato vestibular indica la rapidez con que rota la cabeza, y el sistema oculomotor utiliza esta información para estabilizar los ojos con objeto de mantener sin movimiento las imágenes en la retina (Capítulo 39). La pérdi-

da de este reflejo tiene un efecto devastador. Un médico que perdió sus células ciliadas vestibulares como consecuencia de una reacción tóxica a la estreptomicina hizo una descripción espectacular de esta pérdida. Justo tras el inicio de la toxicidad por la estreptomicina, el paciente ya no podía leer en la cama sin fijar su cabeza para mantenerla quieta. Incluso tras una recuperación parcial, todavía no podía leer los rótulos de la calle o reconocer a sus amigos mientras caminaba por la calle; tenía que parar para poder ver con claridad.

En los tres componentes principales del laberinto se originan tres reflejos vestibulooculares diferentes:

1. El *reflejo vestibuloocular de rotación* compensa la rotación de la cabeza y recibe su aferencia predominantemente a partir de los conductos semicirculares.
2. El *reflejo vestibuloocular de traslación* compensa el movimiento lineal de la cabeza.
3. La *respuesta ocular de contrarrotación* compensa la inclinación de la cabeza en el plano vertical.

Los reflejos segundo y tercero reciben su aferencia predominantemente desde los órganos otolíticos y, por tanto, en ocasiones se denominan *reflejos otolíticos*. Aunque la mayor parte del movimiento de la cabeza es una combinación de rotación y traslación, los reflejos tienen propiedades que permiten analizar los componentes de manera independiente.

El nistagmo vestibular modifica la posición de los ojos durante la rotación sostenida de la cabeza

De los tres reflejos vestibulooculares, el reflejo de rotación es el más simple. Cuando los conductos semicirculares perciben la rotación de la cabeza en una dirección, los ojos rotan lentamente en la dirección opuesta. El resultado es que los ojos permanecen quietos y la visión es clara. Se podría pensar que la rotación sostenida en cualquier dirección haría que los ojos alcanzaran el borde de la órbita y los mantendría aquí. Esto no ocurre porque los ojos realizan un rápido movimiento retrógrado a través del centro de la mirada (Fig. 40-8). La combinación de las fases lenta y rápida del movimiento ocular origina a un patrón repetitivo, el *nistagmo* (del griego «*nod*»), denominado de esta manera debido a que un *nod* tiene una fase lenta cuando la cabeza cae y una frase rápida cuando la cabeza vuelve súbitamente hasta una posición erguida. La señal vestibular dirige la fase lenta del nistagmo mientras que los circuitos del tronco encefálico generan la fase rápida.

Los reflejos otolíticos compensan el movimiento lineal y las desviaciones de la cabeza relacionadas con la gravedad

Los conductos semicirculares perciben únicamente la rotación de la cabeza. Permanecen silentes durante el movimiento lineal lateral, que es percibido por los órganos otolíticos. El movimiento lineal constituye un problema geométrico más complejo que el movimiento de rotación

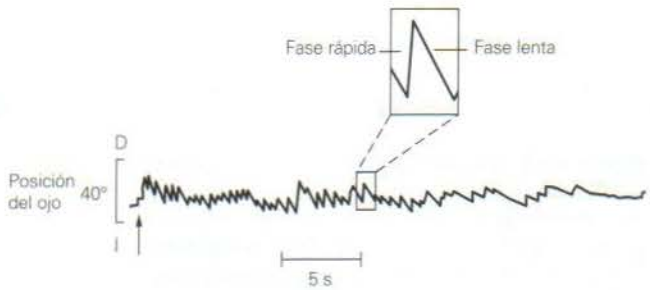


Figura 40-8. Nistagmo vestibular. La gráfica muestra la posición del ojo de una persona sentada en una silla que gira en la oscuridad y a una velocidad constante en sentido contrario a las agujas del reloj. Al inicio del trazado, el ojo se mueve lentamente a la misma velocidad que la silla (fase lenta), y ocasionalmente realiza movimientos rápidos de reajuste (fase rápida). La velocidad de la fase lenta disminuye gradualmente hasta que el ojo ya no se mueve de manera regular. (Tomado de Leigh y Zee, 1991.)

para su resolución por parte del sistema vestibular. Cuando la cabeza rota, las imágenes se mueven con la misma velocidad en la retina. Sin embargo, cuando la cabeza se mueve a los lados la imagen de un objeto próximo se mueve más rápidamente en la retina que la imagen de un objeto distante. Esto se puede entender fácilmente al considerar lo que ocurre cuando una persona mira por la ventanilla lateral del un coche en movimiento: los objetos próximos al borde de la carretera se mueven para la visión casi con la misma velocidad que el coche, pero los objetos distantes se mueven más lentamente.

Para compensar el movimiento lineal de la cabeza, el reflejo vestibuloocular de traslación debe tener en cuenta la distancia a la que está el objetivo que se está visualizando. Cuanto más distante está el objeto, menor es el movimiento ocular. Esta modificación gradual no es necesaria para el reflejo vestibuloocular de rotación porque este reflejo es independiente de la distancia a la que está el objeto visualizado.

Como la gravedad ejerce una aceleración lineal constante sobre la cabeza, los órganos otolíticos también perciben la orientación de la cabeza con relación a la gravedad. Cuando la cabeza se inclina en su posición vertical y sobre un eje que va desde el occipucio hasta la nariz, los órganos otolíticos calculan la desviación que se ha producido respecto a la vertical e inician la respuesta de contrarotación en los ojos para producir a la compensación.

El sistema optocinético complementa los reflejos vestibulooculares

El aparato vestibular no traduce con toda perfección el movimiento de la cabeza. Tiene dos problemas serios. En primer lugar, se habituará. En la oscuridad, el nistagmo no continúa mientras se mueve la cabeza, sino que disminuye gradualmente de velocidad y se interrumpe (véase la Fig. 40-8). Su interrupción se debe a que los conductos semicirculares se habitúan exponencialmente con

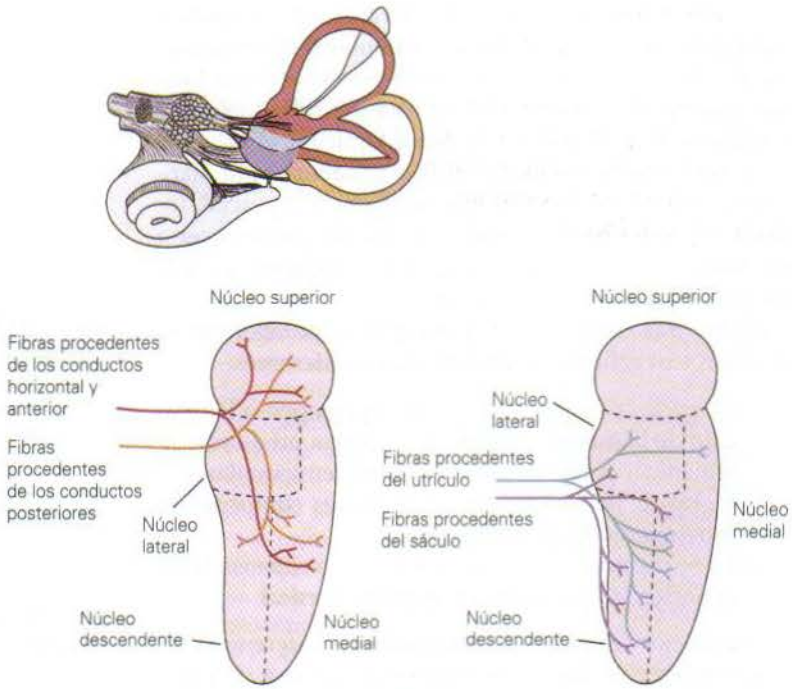


Figura 40-9. Señales aferentes a los núcleos vestibulares. Los núcleos superior y medial reciben aferencias principalmente de los conductos semicirculares pero también de los órganos otolíticos, y envían fibras eferentes en el fascículo longitudinal medial. El núcleo lateral (núcleo de Deiter) recibe aferencias de los conductos y de los órganos otolíticos, y se proyecta principalmente en el haz vestibulo-espinal lateral. Este núcleo está implicado predominantemente en los reflejos posturales. El núcleo descendente recibe aferencias principalmente de los órganos otolíticos, y se proyecta en el cerebelo y la formación reticular, así como en los núcleos vestibulares contralaterales y la médula espinal. (Adaptado de Gacek y Lyon, 1974.)

una constante de tiempo de 5 s (es decir, la señal a 5 s es $1/e$ de su valor original). Los circuitos del tronco encefálico extienden la constante de tiempo del nistagmo vestibular hasta 15 s, pero durante la rotación sostenida la señal vestibular falla finalmente y los ojos empiezan a moverse en el espacio. En segundo lugar, los conductos no responden bien a los movimientos muy lentos de la cabeza. Para compensar esta deficiencia en el aparato vestibular, el *sistema optocinético* proporciona al propio sistema vestibular información visual que es utilizada para estabilizar los ojos.

Cuando los ojos se mueven en el espacio, los objetos fijos en el ambiente, por ejemplo, árboles y edificios, parecen moverse en una dirección opuesta a la de la cabeza. El sistema optocinético dirige los ojos en la dirección de este movimiento de la imagen, un movimiento ocular que, si fuera perfecto, podría estabilizar la imagen en la retina. El reflejo optocinético tiene las propiedades necesarias para complementar el reflejo vestibuloocular: responde al movimiento muy lento de la imagen visual y se inicia muy lentamente, de manera que proporciona una señal de movimiento que puede empezar a medida que disminuye la señal vestibular. La combinación de reflejos vestibular y optocinético permite al nistagmo rotatorio continuar en un ambiente de este tipo mientras dura el movimiento de la cabeza.

Los reflejos vestibuloespinales son importantes para el mantenimiento de la postura vertical

¿Cómo sabemos las personas que nos estamos cayendo? Una manera de saberlo es la visión: vemos que el mundo se mueve. También lo sabemos porque que se mueve la cabeza desarrollando una velocidad angular y una desviación de su posición normal con respecto a la fuerza de gravedad. Puesto que el sistema vestibular responde mucho más rápido que el sistema visual y que advierte antes de las alteraciones de la postura, las señales que van desde los núcleos vestibulares hasta la médula espinal constituyen un factor muy importante para el mantenimiento de la postura. El control vestibular de la postura se expone en el Capítulo 41.

Las conexiones centrales del aparato vestibular integran las señales vestibulares, visuales y motoras

El nervio vestibular indica la velocidad de la cabeza a los núcleos vestibulares

Como ya hemos visto, las neuronas vestibulares se activan de manera tónica en estado de reposo y de manera fásica en respuesta al movimiento de la cabeza. Algunas neuronas que inervan los otolitos responden de forma tónica a la aceleración proporcionada por la gravedad. Estas neuronas indican el grado de inclinación de la cabeza. La respuesta fásica de las neuronas que inervan los conductos semicirculares y los órganos otolíticos se correlaciona con la velocidad de la cabeza en movimiento. El movimiento de la cabeza al lado contralateral incrementa la descarga neuronal, mientras que el movimiento de la cabeza hacia el lado homolateral la disminuye.

El nervio vestibular se proyecta desde el ganglio vestibular (Fig. 40-1) hasta el complejo vestibular homolateral constituido por cuatro núcleos principales en la parte

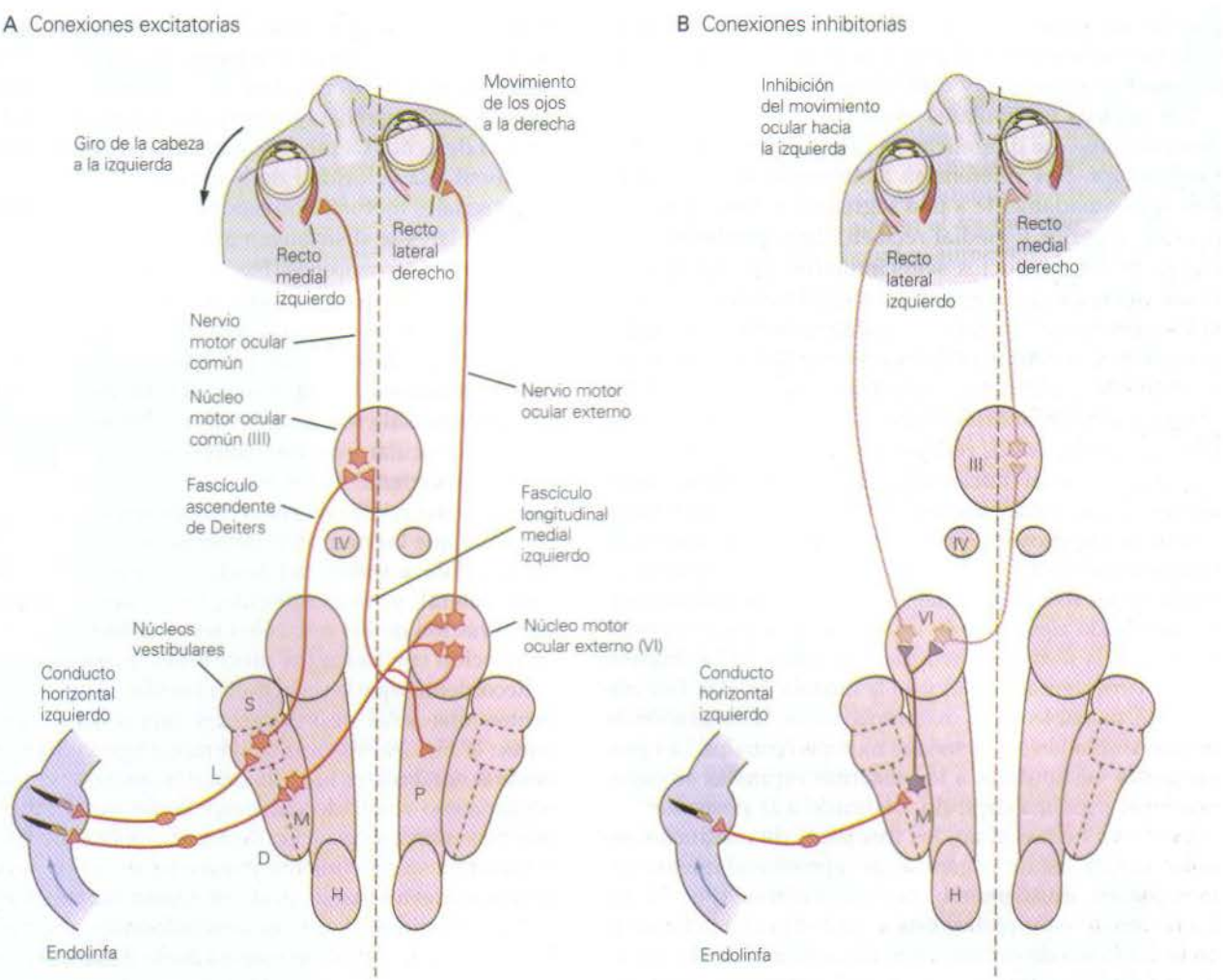


Figura 40-10. Reflejo vestibuloocular horizontal.

A. La rotación de la cabeza en el sentido de las agujas del reloj excita el conducto horizontal izquierdo que, a su vez, excita las neuronas que provocan el movimiento del ojo hacia la derecha. Una población de neuronas de primer orden se localiza en el núcleo vestibular medial (**M**): sus axones atraviesan la línea media y excitan neuronas en el núcleo motor ocular externo (VI) derecho y en el núcleo hipogloso principal (**P**). La otra población se localiza en el núcleo vestibular lateral (**L**). Sus axones ascienden homolateralmente en el fascículo ascendente de Deiters y excitan neuronas en el núcleo motor ocular común (**III**) izquierdo que se proyectan en el nervio motor ocular común hasta el músculo interno izquierdo. Existen dos poblaciones de neuronas en el núcleo motor ocular externo (**VI**) derecho: neuronas motoras que se proyectan en el nervio motor ocular externo y que excitan el músculo recto externo derecho, e interneuronas cuyos axones atraviesan la línea media y ascienden en el fascículo longitudinal medial izquierdo hasta el núcleo motor ocular común, donde excitan las neuronas que se proyectan en el músculo recto medial izquierdo. Estas conexiones facilitan el movimiento ocular horizontal hacia la derecha que compensa el movimiento de la cabeza en el sentido contrario al de las agujas del reloj. La ilustración también muestra los núcleos vestibulares superior (**S**) y descendente (**D**), el núcleo patético (**IV**) y el núcleo hipogloso principal (**H**).

B. Durante el movimiento de la cabeza en sentido contrario a las agujas del reloj, el movimiento ocular hacia la izquierda está inhibido por fibras sensitivas procedentes del conducto horizontal izquierdo. Estas fibras aferentes excitan neuronas en el núcleo vestibular medial que inhiben las neuronas del núcleo motor ocular externo izquierdo y las interneuronas izquierdas. Esta acción reduce la excitación de las neuronas motoras que inervan los músculos rectos externo izquierdo e interno derecho. El mismo movimiento de la cabeza genera una señal disminuida en el conducto horizontal derecho (no mostrada), que presenta conexiones similares. Este movimiento produce una disminución de la inhibición de los músculos rectos externo derecho e interno izquierdo, así como una disminución de la excitación de los músculos rectos externo izquierdo e interno derecho.

dorsal de la protuberancia y el bulbo raquídeo, en el suelo del IV ventrículo (Fig. 40-9). Los núcleos vestibulares integran las señales procedentes de los órganos vestibulares con las procedentes de la médula espinal, el cerebelo y el sistema visual, y se proyectan en varios lugares centrales: los núcleos oculomotores, los centros reticulares y medulares dedicados al movimiento esquelético, las regiones vestibulares del cerebelo (flóculo, nódulo,

paraflóculo ventral y úvula ventral) y el tálamo. Además, cada núcleo vestibular se proyecta en otros núcleos vestibulares homolaterales y contralaterales.

Los núcleos vestibulares —medial, lateral, superior y descendente— se diferenciaron originalmente por su citoestructura. Sus diferencias anatómicas se corresponden aproximadamente a una segregación funcional. Los núcleos superior y medial reciben fibras predominantemente de los conductos semicirculares. Envían fibras a través del fascículo longitudinal medial rostralmente hasta los centros oculomotores y caudalmente hasta la médula espinal. Las neuronas del núcleo medial son predominantemente excitadoras, mientras que las del núcleo superior son inhibitorias. Estos núcleos están implicados principalmente en los reflejos que controlan la mirada.

El núcleo lateral (núcleo de Deiters) recibe fibras procedentes de los conductos semicirculares y de los órganos otolíticos, y se proyecta principalmente en el fascículo vestibuloespinal lateral; este núcleo está implicado principalmente en los reflejos posturales. El núcleo descendente recibe sobre todo aferencias de los otolitos y se proyecta en el cerebelo y la formación reticular, así como en los núcleos vestibulares contralaterales y en la médula espinal. Este núcleo está, probablemente, más implicado en la integración de señales vestibulares y de señales motoras centrales. Las proyecciones vestibulares a los sistemas espinales se exponen en el próximo capítulo, dedicado a la postura.

Como ya hemos visto, los tres pares de conductos semicirculares están organizados aproximadamente en tres planos mutuamente perpendiculares (Fig. 40-6). Cada uno de estos planos está situado aproximadamente en la dirección de estiramiento de cada uno de dos pares de músculos extraoculares complementarios: los conductos horizontales izquierdo y derecho en el plano de los rectos internos y externos; los conductos anterior izquierdo y posterior derecho en un plano próximo al de los rectos izquierdos superior e inferior y también próximo al de los oblicuos derechos superior e inferior, y los conductos anterior derecho y posterior izquierdo en la proximidad del plano de los rectos verticales derechos y de los oblicuos izquierdos. (Véase la Fig. 39-5 para las relaciones anatómicas de los músculos extraoculares.)

Las conexiones anatómicas de los nervios vestibulares reflejan en espejo la disposición geométrica. Por tanto, las señales procedentes de cada conducto se proyectan en los núcleos motores de manera que cada conduto excita el par de músculos cuya dirección de acción se opone a la dirección de la rotación de la cabeza que estimula el conducto, mientras que cada conducto inhibe el par de músculos cuya acción tiene la misma dirección.

Está reciprocidad se puede observar fácilmente en el reflejo vestibuloocular horizontal. Por ejemplo, la rotación de la cabeza hacia la izquierda excita el conducto horizontal izquierdo incrementando el nivel de descarga en el nervio vestibular izquierdo y disminuyendo este nivel en el nervio vestibular derecho en una cantidad proporcional a la velocidad de la cabeza. Estas modificaciones en la aferencia producen la excitación de los músculos rectos externo derecho e interno izquierdo, así como la inhibición del recto externo izquierdo y del recto interno derecho. La modificación de la actividad es proporcional a la velocidad de la cabeza.

Las señales motoras correspondientes a los reflejos vestibulooculares se distribuyen a los músculos a través de una red de interneuronas (Fig. 40-10). De la misma forma que en el sistema de sacudidas oculares (Capítulo 39), las neuronas motoras del recto externo en la protuberancia son excitadas directamente por interneuronas en los núcleos vestibulares. Las neuronas motoras del recto interno en el mesencéfalo son excitadas por interneuronas del núcleo motor ocular externo y también por una proyección directa procedente de los núcleos vestibulares. Las interneuronas del núcleo motor ocular externo reciben la misma señal que las neuronas motoras, pero se proyectan al mesencéfalo a través del fascículo longitudinal medial contralateral, y no al músculo. Esta vía es vital para la coordinación de los músculos rectos internos y externos en relación con todos los procesos de la mirada lateral.

Recordemos que la señal motora ocular tiene dos componentes: una señal de velocidad y una señal de posición (véase la Fig. 39-9B). Si la señal motora procedente de los núcleos vestibulares fuera la única en alcanzar el músculo ocular como resultado del movimiento de la cabeza, los ojos volverían a su posición de inicio una vez que la cabeza interrumpe su movimiento porque no se habría generado ninguna nueva señal de posición. Como ocurre en el sistema de sacudidas, el sistema vestibuloocular obtiene la información de posición necesaria a partir de la señal de velocidad en el nervio vestibular a través de un equivalente nervioso de integración matemática (véase el Capítulo 39). Este procesamiento lo llevan a cabo las neuronas del núcleo hipogloso principal y del núcleo vestibular medial en lo relativo al reflejo vestibuloocular horizontal.

Como ya hemos expuesto, los ojos permanecen quietos cuando la cabeza está quieta porque las descargas tónicas de todos los conductos sobre todas las neuronas motoras extraoculares están en equilibrio. Habitualmente, la alteración en un conducto induce una disminución de esta señal crónica. El desequilibrio resultante en las señales vestibulares origina un nistagmo patológico: el desequilibrio dirige ambos ojos en una dirección y el mecanismo de fase rápida los dirige rápidamente hacia la otra. Cuando la cabeza está quieta, el nistagmo se parece al nistagmo normal que ocurre con la rotación de la cabeza y constituye el hallazgo característico de la alteración del laberinto vestibular y de sus conexiones centrales.

Diversas estructuras corticales y subcorticales contribuyen al reflejo optocinético

El movimiento de las imágenes en la retina o el movimiento de la cabeza pueden inducir nistagmo y la per-

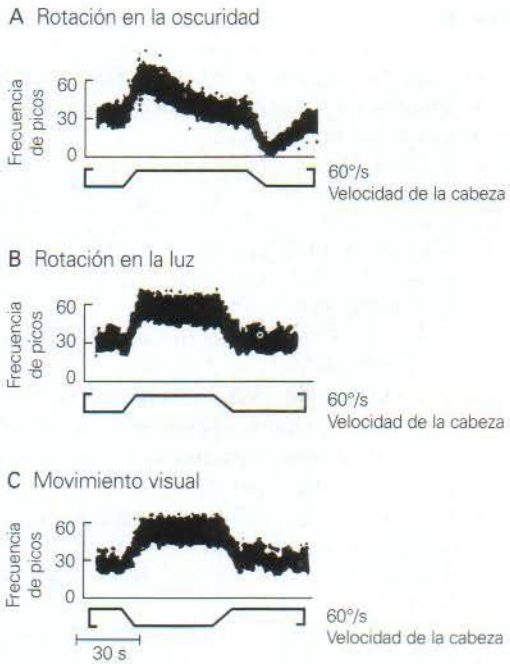


Figura 40-11. Convergencia de las señales visual y vestibular en una neurona del núcleo vestibular medial. Cada imagen muestra la frecuencia de picos neuronales en función del tiempo.

A. Rotación del animal en la oscuridad. El trazado inferior muestra la velocidad angular de la mesa giratoria utilizada para rotar al animal. La actividad de la neurona cae hasta el nivel basal incluso aunque el animal está todavía rotando.

B. Rotación del animal en la luz. La descarga se mantiene durante toda la rotación.

C. El animal está quieto, pero el ambiente visual rota a su alrededor del mismo. En estado de equilibrio, la neurona responde como si el animal estuviera rotando en la luz, aunque la neurona tarda algo más de tiempo en alcanzar el estado de equilibrio. La similitud de la respuesta entre la rotación corporal en la luz y la rotación del ambiente en la luz puede explicar porqué las personas perciben en ocasiones que se están moviendo cuando se mueve el ambiente externo. Por ejemplo, las personas suelen percibir que se están moviendo hacia atrás cuando están paradas en un semáforo en rojo y el coche que les precede se empieza a mover hacia adelante. (Adaptado de Waespe y Henn, 1977.)

cepción de automovimiento. Esta percepción se debe a que las neuronas relacionadas con la visión se proyectan en los núcleos vestibulares: las neuronas retinianas se proyectan en el núcleo de la cintilla óptica situada en el pretecho, que se proyecta al mismo núcleo vestibular medial que recibe señales de las aferentes vestibulares. Las neuronas que reciben aferencias de este núcleo no pueden distinguir entre las señales visuales y las vestibulares (Fig. 40-11). En principio, responden de manera idéntica al movimiento de la cabeza y al movimiento de una imagen en la retina, y probablemente ésta es la razón de que las personas no puedan distinguir en ocasiones entre ambos tipos de movimiento.

Las células del núcleo de la cintilla óptica responden preferentemente a los estímulos que se mueven a través de la retina en una dirección temporal-nasal y a los estímulos cuya velocidad de movimiento es baja. En el conejo, este núcleo proporciona la principal aferencia visual al sistema vestibular, de manera que el reflejo optocinético en este animal presenta una respuesta mayor a los estímulos que se mueven lentamente en dirección temporal-nasal.

En los primates, el reflejo optocinético está complementado por un sistema cortical que responde a los estímulos que se mueven con velocidades mayores o en una dirección nasal-temporal. Este sistema cortical incluye la vía de movimiento visual: las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral, la corteza estriada, el área temporal media y el área temporal superior medial (Capítulo 28).

Los pacientes con lesiones de esta vía presentan un nistagmo optocinético defectuoso frente a los estímulos visuales que se mueven hacia el lado de la lesión. Las personas con ausencia hereditaria de visión cromática (*acromatopsia*) tienen un reflejo optocinético similar al del conejo, con sensibilidad frente a los estímulos visuales que se mueven lentamente en dirección temporal-nasal.

La proyección vestibular hacia la corteza cerebral permite la percepción de la rotación y de la orientación vertical

Todos los núcleos vestibulares se proyectan en los núcleos ventral posterior y ventral lateral del tálamo, que a su vez se proyectan en dos áreas corticales, 2V y 3a. Estas áreas forman parte de la corteza somatosensitiva primaria. Vernon Mountcastle fue el primer investigador que demostró que la estimulación eléctrica del nervio vestibular en el gato genera actividad en la corteza somatosensitiva primaria y en una corteza de asociación parietal. Otto-Joachim Grüsser describió la presencia de neuronas en las áreas 2V y 3a del mono que responden a la rotación de la cabeza. En el mono también se ha observado actividad vestibular en la corteza insular parietal-vestibular, que está cerca del área somatosensitiva secundaria (S-II), así como también en él área 7 de asociación parietal.

Aunque el aparato vestibular mide la aceleración y la inclinación, la corteza utiliza esta información para generar una medida subjetiva de automovimiento y una percepción del mundo externo. Los pacientes con lesiones en esta área perciben que los objetos verticales están inclinados hacia el lado de la lesión.

Resumen

Cuando la cabeza se mueve, el sistema oculomotor sabe cuándo tiene que mover los ojos para compensar el movimiento de la cabeza manteniendo una visión clara. Es posible conocer la velocidad de movimiento de la cabeza a partir de información visual porque cuando se mueve la cabeza la imagen del mundo externo también se mueve en la retina. Además, es posible calcular la velocidad

de la cabeza a partir de la sensación táctil del aire moviéndose sobre la cara. Si el movimiento de la cabeza se acompaña de movimiento del cuello o del cuerpo, entonces la velocidad de movimiento de la cabeza se puede calcular a partir de los sistemas propioceptivos del cuello y el cuerpo. Sin embargo, estos mecanismos sensoriales son lentos y dificultosos. Por el contrario, las células ciliadas del sistema vestibular reciben directamente la aceleración de la cabeza y, a su vez, esta señal inicia los reflejos que necesitan información relativa al movimiento de la cabeza para actuar de manera eficiente y rápida.

Las proyecciones de los núcleos vestibulares al sistema oculomotor permiten a los músculos oculares compensar el movimiento de la cabeza mediante su propio movimiento de manera que en la retina se mantenga la imagen del mundo externo sin movimiento. Los reflejos vestibulooculares rotatorios compensan el movimiento angular y dependen de los conductos semicirculares. Los reflejos vestibulooculares de traslación compensan el movimiento lineal y dependen de los órganos otolíticos.

La rotación sostenida da origen a un patrón alternativo de movimientos oculares lentos y rápidos que se denomina nistagmo. El movimiento ocular lento es igual y opuesto al movimiento de la cabeza, mientras que el movimiento ocular rápido es un movimiento de recolocación en la dirección opuesta. El nistagmo en ausencia de rotación sostenida de la cabeza es un signo de alteración del aparato vestibular o de sus conexiones centrales. Las señales vestibulares experimentan habituación durante la rotación sostenida y son relativamente insensibles a los movimientos muy lentos de la cabeza.

El movimiento de la cabeza genera el movimiento de la imagen visual sobre la retina a medida que los ojos se mueven a través de un campo visual estable. Esta señal visual es utilizada por el cerebro para complementar la señal vestibular y compensar la tendencia de ésta a la habituación durante la rotación prolongada. El sistema optocinético proporciona la aferencia visual al sistema vestibular central. El movimiento de la imagen retiniana inducido por el movimiento de la cabeza determina que el sistema optocinético genere movimientos y percepciones oculares que son equivalentes a los inducidos por el movimiento real de la cabeza.

Michael E. Goldberg
A. J. Hudspeth

Lecturas seleccionadas

Baloh RW, Honrubia V. 1990. *Clinical Neurology of the Vestibular* System. Philadelphia: FA Davis.

Highstein SM, McCrea RA. 1988. The anatomy of the vestibular nuclei. Rev Oculomot Res 2:177-202.

Leigh RJ, Zee DS. 1991. *The Neurology of Eye Movements*, 2nd ed. Philadelphia: FA Davis.

Referencias

Benser ME, Issa NP, Hudspeth AJ. 1993. Hair bundle stiffness dominates the elastic reactance to otolithic-membrane shear. Hear Res 68:243-252.

Bergstrom B. 1973. Morphology of the vestibular nerve. II. The number of myelinated vestibular nerve fibers in man at various ages. Acta Otolaryngol (Stockh) 76:173-179.

Brandt T, Dieterich M. 1994. Vestibular syndromes in the roll plane: topographic diagnosis from brainstem to cortex. Ann Neurol 36:337-347.

Dieterich M, Brandt T. 1995. Vestibulo-ocular reflex. Curr Opin Neurol 8:83-88.

Fernandez C, Goldberg JM. 1976a. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. J Neurophysiol 39:970-984.

Fernandez C, Goldberg JM. 1976b. Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. II. Directional selectivity and force-response relations. J Neurophysiol 39:985-995.

Fernandez C, Goldberg JM. 1971. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. J Neurophysiol 34:661-675.

Fernandez C, Goldberg JM, Abend WK. 1972. Response to static tilts of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. J Neurophysiol 35:978-997.

Flock Å. 1965. Transducing mechanisms in the lateral line canal organ receptors. Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 30:133-145.

Fukushima K. 1997. Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. Exp Brain Res 117:1-16.

Gacek RR, Lyon M. 1974. The localization of vestibular efferent neurons in the kitten with horseradish peroxidase. Acta Otolaryngol (Stockh) 77:92-101.

Goldberg JM, Fernandez C. 1971. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. J Neurophysiol 34:635-660.

Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. 1990. Localization and responses of neurons in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). J Physiol (Lond) 430:537-557.

Hillman DE, McLaren JW. 1979. Displacement configuration of semicircular canal cupulae. Neuroscience 4:1989-2000.

Iurato S. 1967. Submicroscopic Structure of the Inner Ear. Oxford: Pergamon Press.

Mustari MJ, Fuchs AF. 1990. Discharge patterns of neurons in the pretectal nucleus of the optic tract (NOT) in the behaving primate. J Neurophysiol 64:77-90.

Mustari MJ, Fuchs AF, Kaneko CRS, Robinson F. 1994. Anatomical connections of the primate pretectal nucleus of the optic tract. J Comp Neurol 349:111-128.

Spoendlin H. 1966. Ultrastructure of the vestibular sense organ. In: RJ Wolfson (ed). *The Vestibular System and Its Dis-*

eases, pp. 39-68. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.

Waespe W, Henn V. 1977. Neuronal activity in the vestibular nuclei of the alert monkey during vestibular and optokinetic stimulation. Exp Brain Res 27:523-538.

Watanuki K, Schuknecht HF. 1976. A morphological study of human vestibular sensory epithelia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 102:583-588.

Yee RD, Baloh RW, Honrubia V. 1981. Eye movement abnormalities in rod monochromacy. Ophthalmology 88:1010-1018.

41

Postura

Postura y equilibrio

Postura y movimiento

- El reajuste postural tiene que ir precedido de una acción motora anticipadora
- El control postural puede adaptarse para acomodarse a comportamientos específicos
- El control postural adaptativo precisa un cerebelo intacto
- El control postural adaptativo se aprende durante la locomoción

Contribuciones vestibulares y cervicales

- Los reflejos vestibulares y cervicales están sometidos al control de la voluntad
- Los reflejos vestibuloespinales y cervicoespinales colaboran en el mantenimiento de la estabilidad postural

Aprendizaje motor del control vestibuloocular

- El cerebelo interviene de manera muy importante en la adaptación del control vestibuloocular
- La memoria del aprendizaje adaptativo en el reflejo vestibuloocular probablemente se produce en el tronco encefálico bajo control cerebeloso

Visión

Correlaciones perceptivas

Resumen

CUANDO NOS MOVEMOS, por lo general no somos conscientes de los complejos procesos neuromusculares que controlan nuestra postura. Pero este control postural resulta obvio cuando nos caemos accidentalmente o cuando una enfermedad lesiona alguna parte del sistema postural. El problema mecánico de mantener la postura es particularmente complicado en los bípedos erectos. Incluso en los animales de cuatro patas, más estables, un control postural eficaz no es ninguna bagatela. Imagínese un predador lanzándose hacia su presa a toda velocidad que de repente tiene que cambiar de dirección. Antes de hacerlo tiene que llevar su centro de gravedad a la curva, prediciendo de forma correcta el nuevo vector de fuerza gravitatoria y de inercia introducido por la fuerza centrífuga.

Los seres humanos también hacemos este tipo de ajuste postural, por lo general sin darnos cuenta. De hecho, el control consciente puede ser desastroso. Podría pensarse que para que un ciclista haga un giro a la derecha lo único que tiene que hacer es rotar el manillar a la derecha. ¡Nada más erróneo! La rotación a la derecha desplazaría el centro de gravedad hacia la izquierda, y el ciclista se estrellaría rápidamente contra el suelo. En vez de hacer eso, el ciclista, sin ser consciente de ello, gira primero el manillar levemente hacia la izquierda para generar una fuerza centrífuga que lleve el cuerpo hacia la derecha al llegar a la curva. Sólo entonces dirige la bicicleta a la derecha, hasta que el nuevo vector de fuerza se alinea de manera adecuada con el contacto de las ruedas sobre el suelo. Los niños tienen que aprender a hacer este ajuste postural cuando pasan de un triciclo (en el que el manillar tiene que ser girado el primero en la dirección que desea tomar el que lo conduce) a una bicicleta.

El sistema postural, por lo tanto, tiene que enfrentarse a tres retos principales. Tiene que mantener una *posición constante* (equilibrio) en presencia de la gravedad, tiene que generar respuestas que *anticipen* los movimientos voluntarios en la dirección deseada y tiene que ser *adaptativo*.

La investigación sistemática de la postura comenzó con experimentos en cuadrúpedos, sobre todo en el gato descerebrado, en el que se ha desconectado el control cerebral del tronco encefálico mediante la sección completa a nivel del mesencéfalo (véase el Recuadro 37-1). Este experimento fue imaginado por Charles Sherrington a principios del siglo XX para estudiar los reflejos medulares aislados de los niveles superiores del control motor. En una serie de experimentos clásicos con gatos y perros descerebrados, realizados a principios del siglo XX, Sherrington, Rudolf Magnus y otros fisiólogos descubrieron numero-

sos reflejos miotáticos, debido a que estos reflejos quedan exagerados en el animal descerebrado (Capítulo 36). Cuando se corta entre los tubérculos cuadrigéminos superior e inferior, se intensifica la contracción de los músculos extensores y de otros músculos antigravitatorios, y se produce la llamada *rigidez de descerebración*. Esta rigidez puede ser lo suficientemente intensa como para que el animal quede de pie sin ayuda alguna. Cuando se cortan los nervios sensitivos de los miembros del animal descerebrado, el aumento del tono de los músculos antigravitatorios se colapsa de forma brusca, lo que revela que las señales aferentes procedentes del músculo son cruciales para el control motor eferente.

Sherrington llegó incluso a sugerir que la rigidez de los músculos extensores frente a la gravedad representa la base del control postural expresado de «forma grotesca», aunque sabía que había algo más que esto en dicho control. Cuando Magnus y sus colaboradores seccionaron el cerebro a niveles más altos observaron toda una jerarquía de respuestas automáticas a los trastornos posturales, desde reflejos cefálicos y cervicales hasta los llamados reflejos correctores, que no son posibles con el modelo de descerebración mesencefálica. Magnus llegó a la conclusión de que el control postural podría explicarse por la simple adición de estos reflejos.

Sin embargo, los reflejos posturales no explican por completo el control postural durante los movimientos intencionados que exigen habilidad. Por ejemplo, el simple hecho de mover una mano para coger un objeto puede desestabilizar el equilibrio a menos que se inicie una acción compensadora ajustada temporalmente con toda precisión antes de extender el brazo. Por lo tanto, se necesita un sistema que genere respuestas anticipadoras. Además, es preciso disponer de una amplia serie de patrones de respuesta automática para afrontar cualquier trastorno inesperado. Por último, como el control postural debe estar integrado en el movimiento voluntario, los sistemas de control postural deben ser capaces de un aprendizaje adaptativo. Por eso, el punto de vista actual es el de que el control postural implica la integración funcionalmente significativa de muchos sistemas nerviosos diferentes, incluidos los que están asociados con la cognición.

Postura y equilibrio

¿Cómo podría definirse la postura? ¿Cuáles son sus fines funcionales? En esencia, la postura es la posición relativa de las diferentes partes del cuerpo con respecto a sí mismas (el *sistema coordinado egocéntrico)* y al ambiente (el *sistema coordinado exocéntrico).* Un tercer marco de referencia es el del campo gravitatorio (el *sistema coordinado geocéntrico).* La orientación de una parte del cuerpo puede describirse en relación con cada uno de estos marcos de referencia, según cual sea el contexto funcional. Por ejemplo, el conocimiento de la posición de la cabeza con relación al medio ambiente es importante para estabilizar la visión, mientras que el de su posición con respecto al resto del cuerpo lo es para mantener la postura erecta. La regulación de la postura con respecto a la gravedad es evidentemente importante para mantener el *equilibrio postural,* que puede definirse como el estado en el que todas las fuerzas que actúan sobre el cuerpo están equilibradas de tal forma que el cuerpo se mantiene en la posición deseada *(equilibrio estático)* o es capaz de avanzar según un movimiento deseado sin perder el equilibrio *(equilibrio dinámico).*

El control postural puede tener distintas finalidades en diferentes circunstancias, como el alineamiento longitudinal de todo el cuerpo para mantener una posición erguida constante; el remodelado de la posición como preparación para un movimiento voluntario; la disposición del cuerpo con fines de exhibición, como en la danza; el mantenimiento del equilibrio, como en la barra de gimnasia; o la conservación de energía al realizar un ejercicio que exige un gran esfuerzo.

Animales diferentes pueden utilizar estrategias posturales completamente distintas para conseguir una posición estable frente a la gravedad. Así, como resultado de una mecánica que depende del tamaño *(alometría),* el elefante bloquea mecánicamente sus patas en línea con el vector de la gravedad para reducir las fuerzas musculares que soportan su pesado cuerpo. En cambio, los pequeños cuadrúpedos tensan los músculos alrededor de las articulaciones flexionadas de sus patas, lo que les permite respuestas rápidas en caso de peligro. (La tensión de los músculos alrededor de las articulaciones flexionadas aumenta la rigidez muscular; como los pares musculares rígidos resisten mecánicamente a los cambios de una forma prácticamente instantánea, y por ello mucho antes de cualquier respuesta activa refleja, la oposición a perturbaciones inesperadas es óptima).

Postura y movimiento

Ambas estrategias son utilizadas por los seres humanos. Nosotros nos mantenemos erectos como los elefantes. En vez de flexionar las rodillas como si fuéramos a saltar hacia delante, bloqueamos las articulaciones de la rodilla de forma que las piernas se vuelvan estáticas y estructurales, para que los músculos antigravitatorios estén descargados hasta que se necesiten para ejecutar movimientos. Por otra parte, al igual que los animales más pequeños, nosotros flexionamos las extremidades que soportan el peso como preparación para un movimiento intencionado, como cuando se inicia una carrera.

El reajuste postural tiene que ir precedido de una acción motora anticipadora

Ahora estudiaremos lo que sucede cuando se levanta una pierna de manera activa hacia un lado mientras se conserva el equilibrio sobre la otra pierna. Como el vector de fuerza del centro de gravedad se proyecta inicialmente

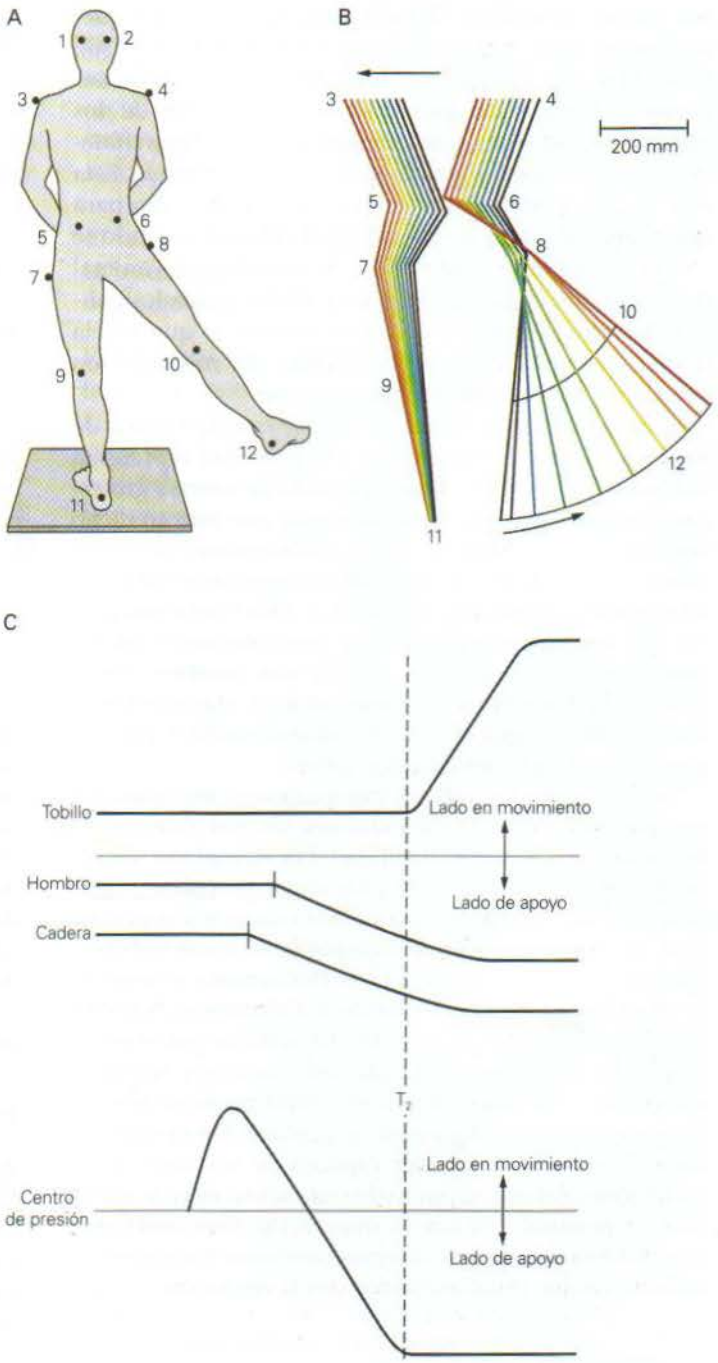


Figura 41-1. Los ajustes posturales requieren acciones motoras anticipadoras. (Adaptado de Lee y cols., 1995.)

A. Vista por detrás de una persona colocada sobre una plataforma que transmite la fuerza y que está levantando la pierna derecha lateralmente hacia la derecha. Los **puntos numerados** identifican los puntos sobre el cuerpo a partir de los cuales se ha elaborado la imagen de la parte B.

B. Registro de los movimientos del tronco y la extremidad durante esta maniobra. Las **líneas negras** representan al individuo con los dos pies apoyados simétricamente sobre el suelo. Las **líneas de colores,** separadas por intervalos de 50 ms y moviéndose en la dirección de las **flechas,** muestran el patrón momento a momento del ajuste postural empleado para restablecer el equilibrio estático sobre la pierna izquierda sin caerse.

C. Los registros cinemáticos muestran que la cadera y los hombros comienzan a moverse mucho antes de que el tobillo empiece a levantarse. El centro de presión, registrado por la plataforma que transmite la fuerza, se desplaza en primer lugar hacia fuera, hacia la pierna que va a levantarse, a fin de desplazar el centro de gravedad a la pierna de apoyo. A continuación, según comienzan a moverse los hombros y la cadera, retrocede bajo la pierna de apoyo para mantener la nueva postura.

al punto medio entre ambos pies, el cuerpo se caería hacia el lado de la pierna levantada si no se emprendiera una acción *anticipadora*. Esto se demuestra fácilmente cuando uno se coloca de pie apoyado en una pared firme y se levanta la pierna del lado externo. Entonces veremos que esto no puede hacerse sin separarse de la pared.

Para mantener el equilibrio, el movimiento voluntario debe ir precedido de un movimiento contrario que desplace el centro de gravedad a la pierna sobre la que se pretende seguir apoyado. Este procedimiento, aparentemente sencillo, requiere, sin embargo, un complejo conjunto de respuestas interactivas. Unos 600 m antes de que el tobillo que va a levantarse comience a moverse, el individuo llevará brevemente el centro de presión (registrado en una plataforma) hacia el pie exterior, a fin de proporcionar la fuerza necesaria para transferir el centro de masa corporal al pie de dentro. Como el cambio del centro de presión provoca movimientos del hombro y la cadera, también tendrán que iniciarse éstos antes de que el tobillo comience a moverse. En cuanto los hombros y las caderas comienzan a moverse, el centro de presión vuelve a la pierna de apoyo (Fig. 41-1).

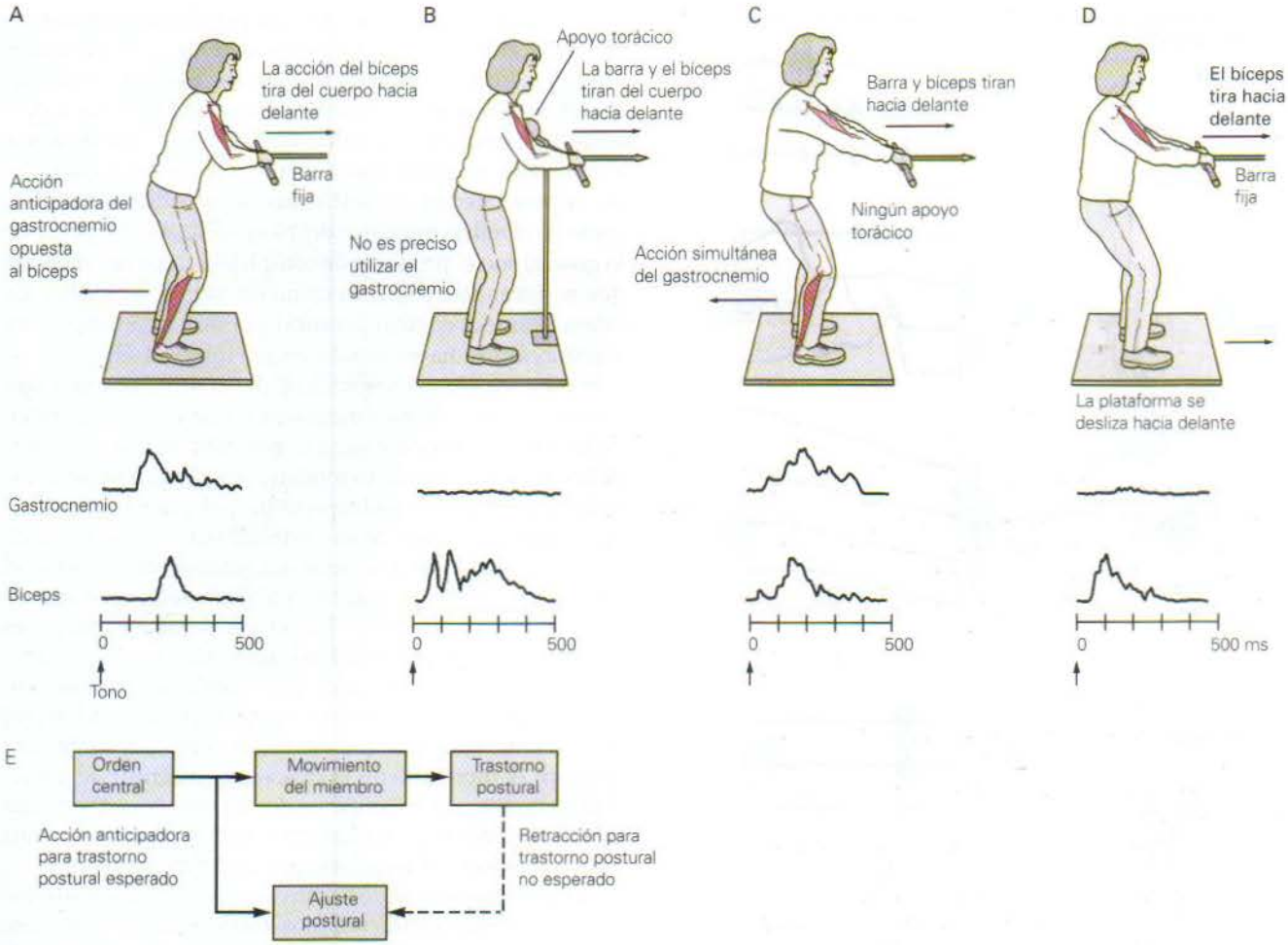


Figura 41-2. La acción motora anticipadora en respuesta a un trastorno postural se adapta al contexto funcional. Las figuras muestran la actividad postural del músculo gastrocnemio en cuatro contextos funcionales. (Adaptado de Cordo y Nashner, 1982.)

A. El individuo se mantiene de pie sobre una plataforma firme y tira de una barra fija lo antes posible a partir de una señal sonora. Para mantener la postura, la contracción hacia atrás del músculo de la pierna (el gastrocnemio) comienza antes de que el bíceps empiece a tirar de la barra.

B. Cuando se apoya el tórax y se tira de una barra fija hacia delante, se produce una respuesta refleja muy precoz en el bíceps, mientras que el gastrocnemio se mantiene inmóvil.

C. Cuando la barra tira de repente del individuo no apoyado hacia delante, se suprime el reflejo precoz del bíceps, de forma que los músculos del brazo y la pierna pueden actuar simultáneamente para mantener el equilibrio.

D. Por último, cuando el soporte del pie de desliza inesperadamente hacia delante, inclinando el cuerpo del individuo hacia atrás, el gastrocnemio permanece inmóvil (en caso contrario inclinaría el cuerpo aún más hacia atrás) y se pone en marcha una respuesta precoz del bíceps.

E. Componentes de acción anticipadora y retracción del control postural. (Adaptado de Gahéry y Massion, 1981.)

El control postural puede adaptarse para acomodarse a comportamientos específicos

La acción anticipadora tiene una notable capacidad de adaptación y varía según la demanda funcional (Figura 41-2). Es fácil demostrar la dependencia del control postural en un contexto funcional, o *conjunto postural*. En primer lugar, coloque el brazo derecho junto al cuerpo con el antebrazo en posición horizontal, de forma que el codo forme un ángulo recto. A continuación, y mientras mantiene esta postura con los ojos cerrados, intente bajar el antebrazo con la mano izquierda. Si suprime de repente la presión hacia abajo de la mano izquierda, no se produce ningún movimiento del antebrazo derecho, o éste es muy pequeño. La supresión anticipadora de los flexores del antebrazo derecho está sincronizada con la retirada prevista de la mano izquierda. A continuación, y de nuevo con los ojos cerrados, haga que otra persona aplique una presión hacia abajo sobre el antebrazo derecho, y dígale que la retire de repente sin avisar. Observe cómo el antebrazo derecho «vuela» hacia arriba.

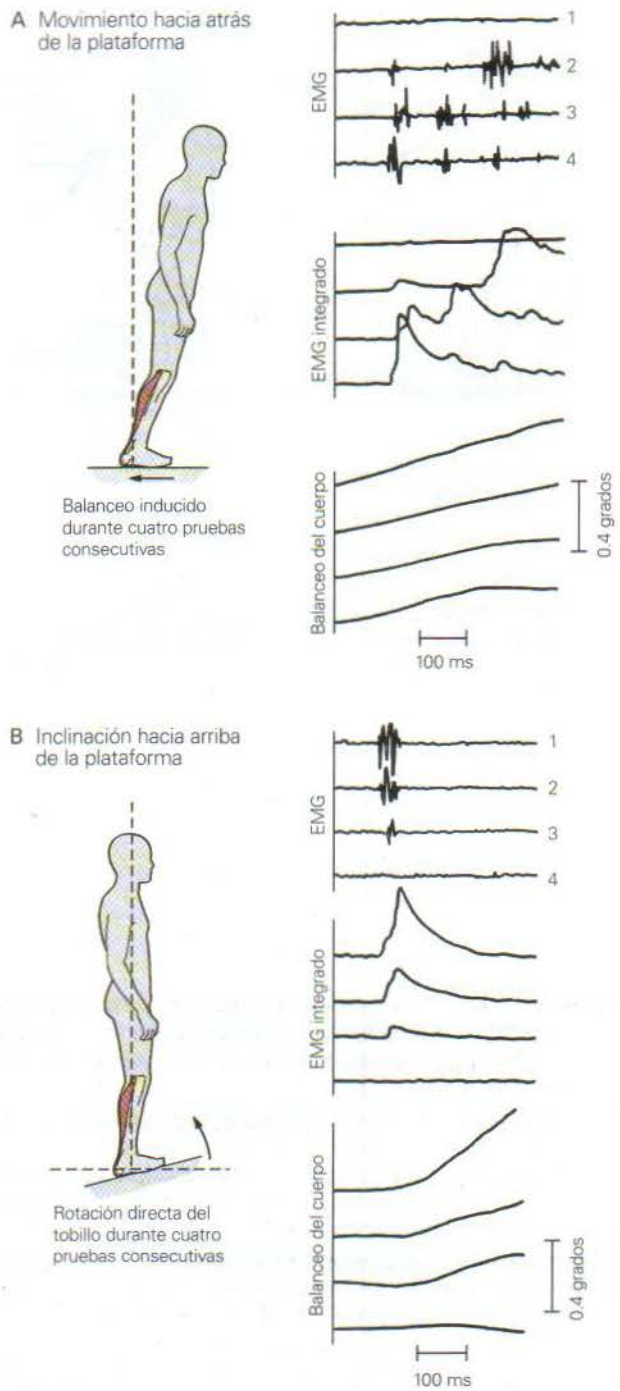


Figura 41-3. Las respuestas anticipadoras apropiadas a los trastornos posturales pueden aprenderse. (Adaptado de Nashner, 1976.)

A. El movimiento hacia atrás de la plataforma deslizante inclina el cuerpo hacia delante, provocando una acción compensadora en el gastrocnemio tensado para mantener el equilibrio. En pruebas sucesivas, la respuesta muscular mejora y su latencia se reduce.

B. Cuando se inclina la plataforma hacia arriba, la acción del gastrocnemio empeoraría la inclinación del cuerpo hacia atrás. Por ello, en las pruebas sucesivas, la respuesta muscular disminuye, lo que a su vez reduce la oscilación hacia atrás.

Las respuestas anticipadoras dependen del control de la acción anticipadora. La orden central para un movimiento voluntario de la extremidad se asocia con una orden simultánea de acción anticipadora que anticipa la perturbación postural esperada. Sin embargo, los ajustes a alteraciones no esperadas dependen de la retracción. Estos ajustes pueden ser relativamente sencillos y rápidos, como en el reflejo miotático del bíceps (Fig. 41-2B), pero por lo general son el producto de complejas reacciones motoras que se aprenden y liberan como un todo (Fig. 41-2C). La interacción del control postural por acción anticipadora y retracción se ha resumido en la Figura 41-2E.

Si bien los elementos básicos del control postural son innatos, es posible modificarlos de manera considerable mediante el aprendizaje. La posición rígida del cuadrúpedo descerebrado es innata, así como la respuesta estereotipada de un cuadrúpedo de pie cuando pierde el apoyo de una o más de sus extremidades. Si se retira de repente el apoyo de dos patas diagonalmente opuestas, el animal descerebrado reacciona activamente, apoyándose sobre el otro par de patas. La ventaja de esta estrategia es que el centro de gravedad no tiene que ser desplazado, aunque crea un problema con la estabilización. Si un animal intacto es entrenado para *esperar* la pérdida del apoyo de una pata, adoptará una estrategia completamente diferente en el momento de la descarga: su centro de gravedad se desplazará activamente dentro del apoyo triangular de las tres extremidades restantes. Esta acción proporciona apoyo *y* asegura el equilibrio postural subsiguiente.

A principios del siglo XX, investigadores rusos utilizaron los reflejos condicionados clásicos de Pavlov para mostrar que los animales pueden aprender patrones de respuesta anticipadora. Estos autores entrenaron a animales con extremidades sin nervios aferentes para que retiraran el apoyo de una pata mediante la elevación activa de la misma en respuesta a una señal sonora. El registro de la actividad muscular postural mostraba que los animales entrenados activaban siempre de forma apropiada los músculos antigravitatorios de las otras tres extremidades *antes* de levantar la pata.

Posteriormente, Lew Nashner ideó un método ingenioso para demostrar el aprendizaje adaptativo del control postural en los seres humanos. Los individuos se mantenían erectos sobre una plataforma que podía ser deslizada hacia atrás sin inclinarla, o inclinarla hacia arriba por delante sin deslizarla. Ambas maniobras tensan el gastrocnemio. Pero mientras que la oscilación hacia delante provoca la contracción del músculo, la inclinación hacia atrás provoca su relajación. En ambas condiciones existen indicios claros de que el individuo aprende la respuesta apropiada (Fig. 41-3).

El control postural adaptativo precisa un cerebelo intacto

Nashner observó también que los pacientes con lesiones cerebelosas eran en gran parte incapaces de realizar cam-

bios adaptativos del control postural, lo que sugería que el cerebelo desempeña una función importante en esta forma de aprendizaje motor. Fay Horak y Hans Diener estudiaron la adaptación del control postural en pacientes con lesiones del lóbulo cerebeloso anterior. Como en los experimentos de Nashner, los individuos se mantenían de pie sobre una plataforma que podía ser desplazada de repente hacia atrás. Ese desplazamiento se realizaba en dos condiciones diferentes. En una serie de pruebas se hizo a diferentes distancias de forma impredecible, mientras que en la segunda serie los movimientos tenían la misma amplitud en todas las pruebas.

Se tomaron registros del momento de torsión y electromiogramas integrados del tobillo durante los primeros 75 ms del estímulo, antes de que pudiera haber una retroacción sensitivo-motora del fenómeno. Ninguno de los pacientes ni de los testigos pudo graduar su respuesta en las pruebas de desplazamiento aleatorio; en cambio, cuando la plataforma era desplazada la misma distancia en pruebas sucesivas, las personas normales aprendían de forma sistemática a graduar su respuesta de forma apropiada, mientras que los pacientes con lesiones cerebelosas no lo conseguían (Fig. 41-4).

El control postural adaptativo se aprende durante la locomoción

Una persona normal con los ojos vendados puede andar perfectamente en línea recta hacia delante. Esta tarea requiere un control neuromuscular preciso de la rotación horizontal del tronco en relación con la posición del pie que está en el suelo, a fin de prevenir la curvatura de la trayectoria de locomoción. Este control neuromuscular tiene que ser aprendido.

En una reciente serie de experimentos se pidió a varias personas que anduvieran sobre el perímetro de un disco en rotación sin moverse del sitio, algo así como cuando se anda sobre una banda sin fin. Al cabo de una hora aproximadamente de esta experiencia insólita, las personas no podían andar derechas hacia delante sobre el suelo si tenían los ojos vendados. En vez de ello, seguían trayectorias curvas sin saberlo, incluso aunque el índice de rotación con relación al espacio estaba entonces muy por encima del umbral de sensación vestibular. En cambio, esas mismas personas eran capaces de desplazarse hacia delante en una silla de ruedas manejada por ellos mismos, lo que demuestra que el aprendizaje estaba restringido a los componentes posturales expuestos al estímulo adaptativo, es decir, a los del sistema locomotor de las extremidades inferiores (Fig. 41-5). Es decir, que el aprendizaje adaptativo se producía dentro de un flujo de información postural de «abajo arriba». En contraste con ello, el control de las relaciones espaciales entre la cabeza y el tronco por el sistema postural vestíbulo-cuello implica un flujo de información de «arriba abajo».

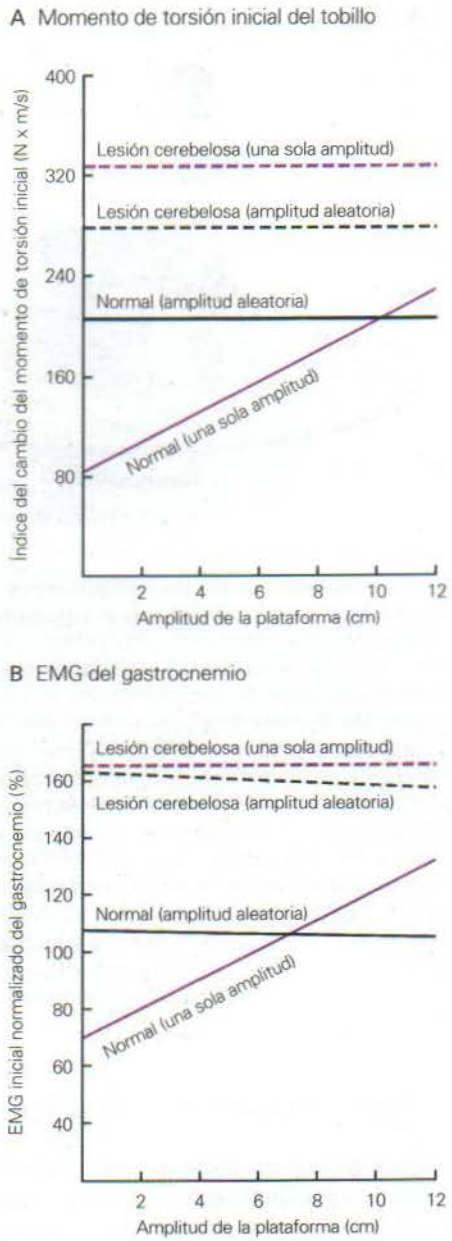


Figura 41-4. La atrofia del lóbulo cerebeloso anterior impide la gradación apropiada de una respuesta postural anticipadora. Las personas del experimento se colocaron de pie sobre una plataforma que podía ser movida hacia atrás de forma repentina e inesperada en una distancia controlada. Las dos gráficas representan regresiones medias del momento de torsión inicial del tobillo **(A)** y el electromiograma del gastrocnemio **(B)** para diferentes distancias (amplitudes) de desplazamiento en dos conjuntos de pruebas. Los datos corresponden a 10 pacientes con lesiones del lóbulo cerebeloso anterior y 10 personas normales. Cada individuo fue sometido a dos series de 10 pruebas. En la primera serie, la plataforma se movió a diferentes amplitudes según una secuencia aleatoria impredecible. En la segunda serie, la amplitud del desplazamiento fue la misma en todas las pruebas. Las personas normales aprendieron a graduar sus respuestas a los desplazamientos predecibles de amplitud constante, pero los pacientes con lesiones cerebelosas no pudieron hacerlo. (Adaptado de Horak y Diener, 1994.)

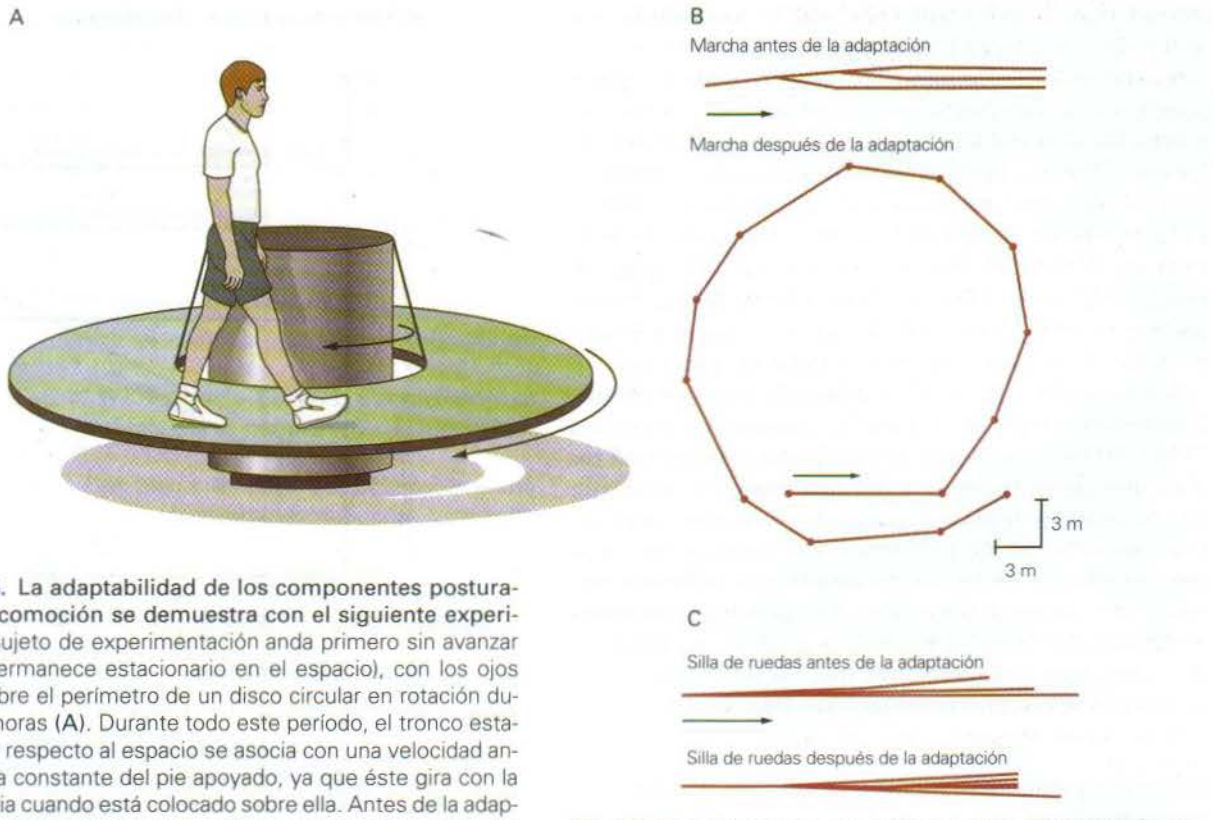


Figura 41-5. La adaptabilidad de los componentes posturales de la locomoción se demuestra con el siguiente experimento. El sujeto de experimentación anda primero sin avanzar (es decir, permanece estacionario en el espacio), con los ojos abiertos, sobre el perímetro de un disco circular en rotación durante 1 a 2 horas (**A**). Durante todo este período, el tronco estacionario con respecto al espacio se asocia con una velocidad angular relativa constante del pie apoyado, ya que éste gira con la placa giratoria cuando está colocado sobre ella. Antes de la adaptación a la banda rotatoria, una persona con los ojos vendados puede andar derecha hacia delante sobre tierra firme sin ninguna dificultad. Tras su adaptación, la persona con los ojos vendados no puede ya andar derecha hacia delante. Al intentar hacerlo así, sigue *sin saberlo* un trayecto circular sobre el suelo, al girar continuamente el tronco con relación al pie apoyado (**B**), incluso cuando la velocidad angular del cuerpo se encuentra muy por encima del umbral vestibular de sensación rotatoria. En contraste con ello, tras la adaptación, la persona con los ojos vendados puede dirigir perfectamente con las manos una silla de ruedas hacia delante (**C**), lo que demuestra que el aprendizaje motor está localizado en el sistema podocinético para el control sensitivo-motor de la rotación del tronco con relación al pie apoyado. (Adaptado de Gordon et al. 1995.)

Contribuciones vestibulares y cervicales

Cuando se hace girar a una persona en una dirección durante un minuto aproximadamente y luego ésta intenta mantenerse de pie mientras oscila bruscamente la cabeza con relación al tronco, se cae al suelo debido a potentes pero inapropiados reflejos posturales vestibuloespinales (no intente hacer esto sin ayuda, es peligroso). ¿Por qué son tan inapropiados estos reflejos en esas circunstancias? La respuesta vestibuloespinal aproximadamente errónea que se produce tras una rotación prolongada queda desajustada con respecto a la estimulación aferente, concurrente pero normal, de los nervios aferentes del cuello introducida por la inclinación de la cabeza.

En condiciones normales podemos girar intensamente la cabeza con relación al tronco sin sufrir ningún trastorno del equilibrio, pero sólo porque los reflejos vestibuloespinales quedan compensados de forma precisamente calibrada por las señales aferentes del cuello. Con el tronco en posición estacionaria, las dos influencias separadas pero potentes se anulan entre sí normalmente de forma perfecta, de tal manera que su presencia en el sistema nervioso central pasa desapercibida para el sujeto. Cuando el tronco se mueve con relación al espacio, la función separada que desempeñan las dos vías que se dirigen a la médula espinal se vuelve perceptible.

Los reflejos vestibulares y cervicales están sometidos al control de la voluntad

Muchos estudios del comportamiento, ya clásicos, realizados a principios del siglo XX identificaron una serie de reflejos vestibulocervicales, vestibuloespinales, cervicocervicales y cervicoespinales, todos ellos aparentemente innatos.

Como las señales sensitivas vestibulares transmiten un mensaje del movimiento de la cabeza con relación a un espacio inerte (Capítulo 40), no es sorprendente que el reflejo vestibulocervical tenga gran importancia para la estabilización de la cabeza con relación al espacio. Sin embargo, es significativo que el reflejo vestibulocervical actúe de una manera fundamentalmente diferente de los reflejos vestibulooculares más familiares que estabilizan

los ojos (Capítulo 39). Cuando el reflejo vestibulocervical actúa sobre los músculos del cuello para estabilizar la cabeza con relación al espacio, la respuesta motora, que se opone al movimiento cefálico perturbador, necesariamente tiende a anular la señal vestibular en su origen. En otras palabras, este reflejo funciona como un sistema de retroacción negativa activado por el error.

En contraste con ello, el reflejo cervicocervical responde a las señales aferentes de la extensión de los músculos del cuello y de las articulaciones, y de esta forma estabiliza la cabeza con relación al tronco (más que al espacio). En consecuencia, cuando el tronco está estacionario, los reflejos vestibulocervical y cervicocervical colaboran en la estabilización de la cabeza. Pero cuando el tronco gira con relación a la cabeza, como cuando uno mira a un objeto fijo al tiempo que gira en una esquina, el reflejo cervicocervical tiene que ser suprimido, de forma que el reflejo vestibulocervical estabiliza por sí solo la cabeza. Así, aunque sean innatos, estos reflejos pueden ser sometidos a un control superior para ajustarse al patrón intencional del movimiento voluntario.

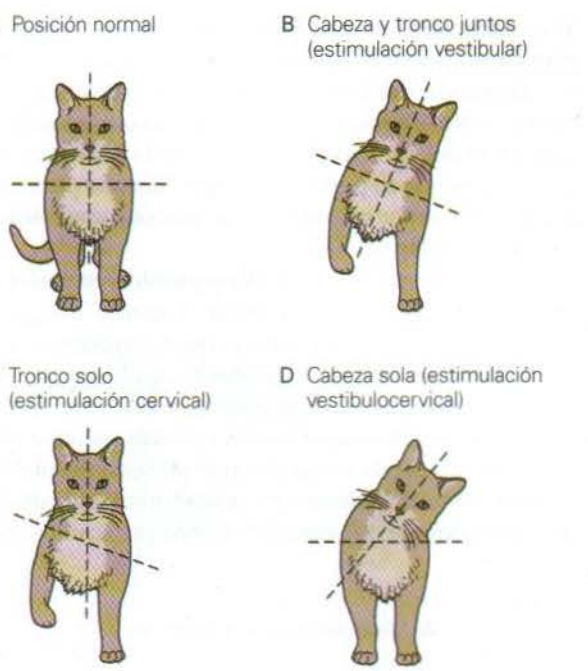


Figura 41-6. Los reflejos vestibuloespinal y cervicoespinal actúan de forma sinérgica para mantener la postura del cuerpo, tanto si la cabeza y el tronco se mueven de forma conjunta como si lo hacen de forma independiente.

A. La cabeza y el tronco están en la posición erecta normal, con las patas anteriores extendidas.

B. La rotación pasiva de la cabeza y el tronco hacia la izquierda hace que se extienda la pata izquierda y se flexione la derecha. Este patrón de respuesta refleja es puramente vestibuloespinal, ya que no hay ningún movimiento independiente de la cabeza y el tronco.

C. Si se hace oscilar el tronco hacia la izquierda mientras se conserva la cabeza estacionaria en el espacio, se produce el mismo comportamiento que en B. Aquí, sin embargo, la respuesta refleja es puramente cervicoespinal.

D. Cuando se hace girar la cabeza con relación tanto a la gravedad como al tronco, los dos reflejos se oponen entre sí, y la extensión de la pata se mantiene equilibrada, lo que permite a la cabeza girar con relación al tronco sin producir un trastorno postural.

Los reflejos vestibuloespinal y cervicoespinal colaboran en el mantenimiento de la estabilidad postural

Los reflejos vestibuloespinal y cervicoespinal innatos mantienen la estabilidad postural de forma automática. Por ejemplo, si se inclinan de forma pasiva la cabeza y el tronco de un cuadrúpedo a la izquierda, las respuestas vestibuloespinales extienden las extremidades izquierdas y flexionan las derechas para oponerse a la perturbación. Si se inclina sólo el tronco hacia la izquierda al tiempo que se mantiene la cabeza estacionaria, la respuesta cervicoespinal se opone a la inclinación. Sin embargo, si se hace girar la cabeza mientras el tronco permanece inmóvil, esos dos reflejos se oponen entre sí, de forma que la posición del animal no se altera (Fig. 41-6). Aquí también, y pese a que son innatos, esos reflejos pueden ser alterados o invalidados por centros cerebrales superiores para adaptarlos al contexto funcional.

Otra respuesta vestibuloespinal innata es la que se produce en las caídas repentinas. Cuando un ser humano sufre una caída, ofrece inesperadamente una respuesta extensora estereotipada de los músculos antigravitatorios de las extremidades inferiores que sirven para quebrar la caída. Pero la latencia de la respuesta fija es inferior a los 100 ms, por lo que sólo es útil en el caso de caídas desde alturas suficientemente grandes para permitir que la respuesta tenga tiempo de presentarse. Aquí también es precisa una cierta flexibilidad de la respuesta refleja innata, que debe estar integrada en el control volitivo basado en la evaluación que hace el sujeto de la distancia al suelo.

Cuando se deja caer de repente a un gato cuya visión es correcta, la respuesta vestibuloespinal de corta latencia se superpone a la actividad muscular dependiente del contexto, que se produce acertadamente uno o dos milisegundos antes del momento anticipado de la llegada al suelo. Los reflejos miotáticos medulares no servirían para resistir la caída desde cualquier altura, debido a que la latencia de esa reacción, que incluye el tiempo de acoplamiento electromecánico, sería demasiado larga para permitir la desaceleración muscular incluso por el reflejo miotático monosináptico. Esta larga latencia crea un problema cuando, por ejemplo, se desciende un escalón de altura no prevista. Si el tiempo de caída es inferior a la latencia de la respuesta vestibuloespinal, no es posible la desaceleración muscular, y es probable que se produzca un peligroso impacto esquelético.

La contribución vestibular al control postural depende de la clase de perturbación impuesta. Por ejemplo, si se

lleva hacia atrás de una forma repentina e inesperada la plataforma sobre la que está una persona, los pacientes con alteración del laberinto vestibular muestran reacciones normales de los músculos posturales a la caída inducida hacia delante. Si es la posición de la cabeza en vez de la del pie la que es perturbada, esos mismos pacientes no pueden presentar respuestas correctoras normales de latencia corta (Fig. 41-7).

Una función principal de la respuesta vestibular es estabilizar la cabeza en el espacio. Cuando una persona normal se balancea sobre una pequeña superficie de apoyo, se pone en marcha el llamado equilibrio de cadera. Con la cabeza quieta, el equilibrio se mantiene mediante el desplazamiento continuo del cinturón pélvico adelante y atrás. En condiciones que una persona normal domina muy bien, el paciente con un defecto laberíntico pierde rápidamente el equilibrio, porque carece de los componentes vestibulares de la estabilización de la cabeza. Más aún, cuando un gato al que se acaba de laberintectomizar gira su cabeza con relación al tronco y el espacio, inmediatamente pierde el equilibrio y cae al suelo, debido a que los reflejos cervicoespinales ya no están equilibrados por las señales vestibulares apropiadas.

Quizá es una razón similar la que explica porqué, mientras un gato normal aprende fácilmente a andar sobre un tronco en rotación sin caerse, un animal con una laberintectomía bilateral no recupera nunca más esta notable habilidad. En cambio, el animal con un defecto unilateral puede reaprender esta difícil tarea motora postural mediante mecanismos adaptativos del tipo que estudiaremos en la próxima sección. Es significativo que la capacidad de recuperación a largo plazo dependa en gran parte del tratamiento postoperatorio. Los animales normalmente se recuperan por completo en unas seis se-

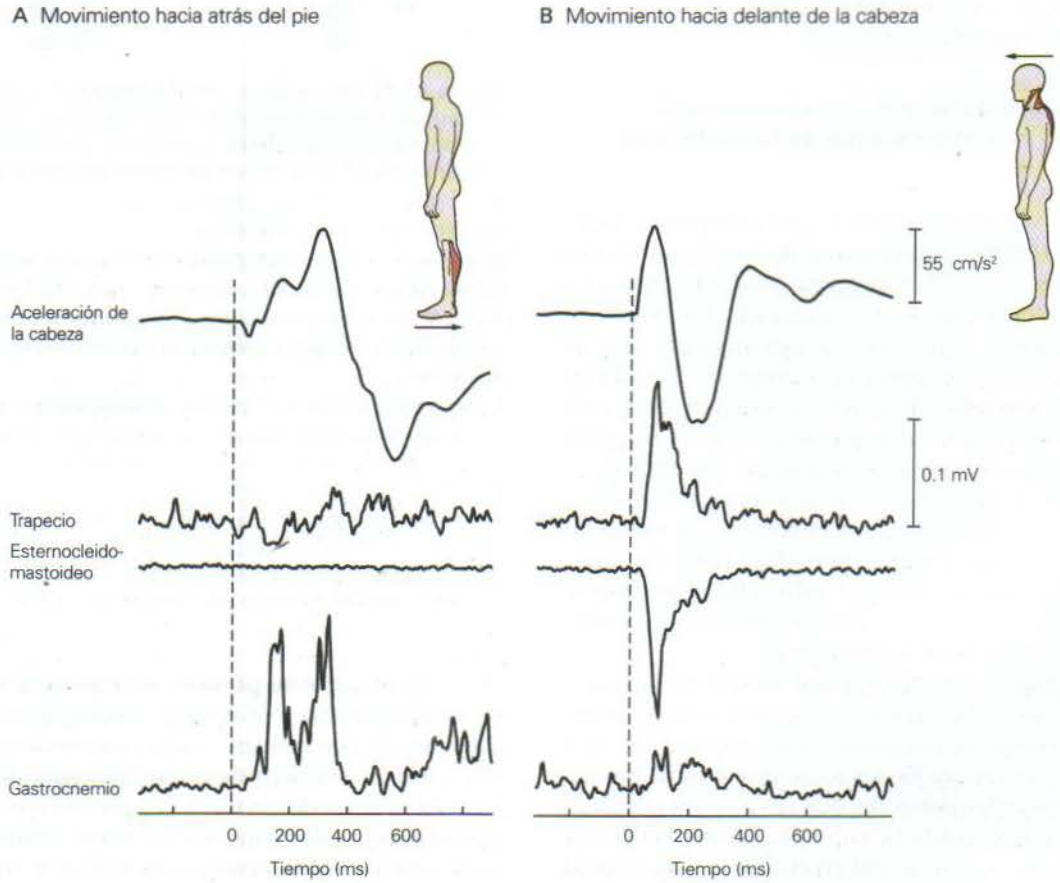


Figura 41-7. La contribución vestibular al ajuste postural depende de que la perturbación primaria esté en el pie o en la cabeza. (Adaptado de Horak y cols., 1994.)

A. Un movimiento brusco de los pies hacia atrás genera una respuesta amplia y precoz por parte del músculo gastrocnemio, pero ninguna acción importante de los músculos trapecio o esternocleidomastoideo del cuello. Aunque la cabeza se mueve cuando se desplazan los pies, la actividad vestibular resultante no puede ser la responsable de la respuesta del gastrocnemio, ya que la latencia de la respuesta es demasiado breve. De hecho, la latencia es la misma que la del reflejo miotático.

B. En contraste con ello, la aceleración forzada repentina de la cabeza produce los efectos opuestos: una respuesta fuerte y de latencia corta en el músculo del cuello y ninguna respuesta, o muy pequeña, en el gastrocnemio.

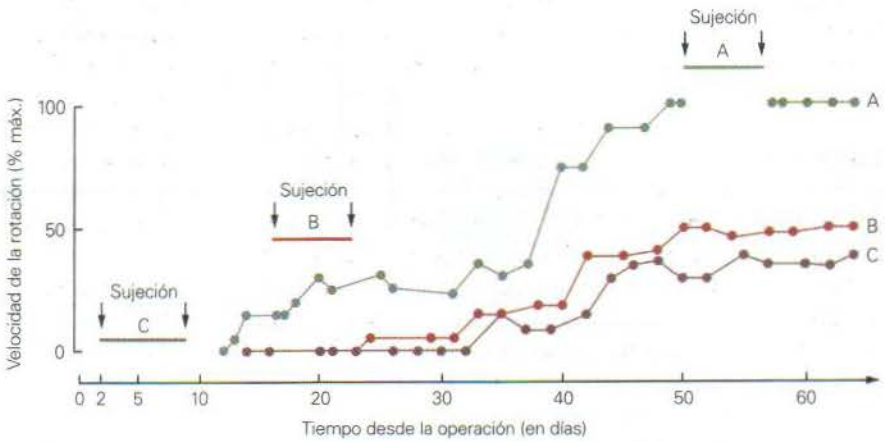


Figura 41-8. Tras la extirpación unilateral del laberinto vestibular del gato, el grado definitivo de recuperación de la capacidad del animal para mantener el equilibrio dinámico depende en gran medida del tratamiento postoperatorio. Las curvas muestran los patrones de recuperación de la capacidad para marchar a lo largo de una barra que puede girar a diferentes velocidades. (Las curvas empiezan a trazarse 12 días después de la operación, porque antes de ese momento ninguno de los gatos podría haber realizado esa tarea ni siquiera en una barra estática.) El gato no sujetado conseguía una recuperación postoperatoria completa al cabo de 8 semanas de práctica. Un período de una semana de sujeción física tras la recuperación completa no tenía ningún efecto **(A)**. La sujeción en medio del período de recuperación reducía considerablemente el grado de recuperación alcanzable en otro caso **(B)**. Una semana de sujeción inmediatamente después de la operación reducía el nivel *definitivo* de recuperación a sólo un 40 % del nivel potencial **(C)**. (Adaptado de Xerri y Lacour, 1980.)

manas; pero si se los sujeta artificialmente durante una semana en los diez días siguientes a la lesión quirúrgica, el grado *último* de recuperación está seriamente limitado, y el animal no será capaz de conseguir una recuperación superior al 40 %. La sujeción en medio del período de recuperación perjudica gravemente el posible resultado, pero tras la recuperación completa no tiene ningún efecto, ya que el aprendizaje motor en ese momento ya es completo (Fig. 41-8).

Aprendizaje motor del control vestibuloocular

El aprendizaje motor adaptativo en el sistema vestibuloocular se ha estudiado de manera amplia. A continuación resumiremos los puntos de vista actuales sobre los mecanismos centrales implicados.

Cuando una persona lleva lentes de aumento, la imagen retiniana del mundo exterior aumenta de tamaño, así como lo hace la velocidad de aquélla en relación con la de la cabeza. El reflejo vestibuloocular normal hace girar los ojos en dirección compensadora a la misma velocidad que la cabeza con relación al espacio, es decir, con una ganancia aproximada de una unidad. Las lentes de aumento hacen que esta respuesta al principio sea inapropiada. Una vez que se han usado de forma continua durante una semana, el reflejo vestibuloocular es de nuevo capaz de estabilizar la imagen retiniana porque la ganancia del reflejo ha aumentado de manera apropiada. Este cambio se debe al ajuste adaptativo de la eficacia sináptica *(ganancia nerviosa)* en la vía refleja, que permite una respuesta ajustada sin más retroacción. El patrón temporal de aumento (o de disminución) de la ganancia del reflejo vestibuloocular en los ratones a los que se les han ajustado unas lentes de aumento (o de disminución) puede verse en la Figura 41-9.

Se dice que el reflejo es *adaptativo* porque tiende a satisfacer la nueva demanda funcional de estabilización automática de la imagen durante la rotación de la cabeza con la óptica modificada. Es *plástico* porque conserva su estado adaptado: si en cualquier momento de la secuencia adaptativa se coloca al animal en la oscuridad o se fija su cabeza en el espacio con una visión clara, la ganancia se mantiene en el valor alcanzado, ya que ambas condiciones eliminan la fuerza de arrastre del conflicto visovestibular. Por ello, una vez establecido un cambio de la ganancia, la condición normal no puede restablecerse más que mediante una readaptación activa. Cuando un paciente adquiere unas nuevas gafas que se le han prescrito para aumentar o reducir la imagen retiniana, necesita un tiempo para experimentar un cambio adaptativo de la ganancia vestibuloocular que le permita recuperar la estabilización automática de la imagen. Durante ese período de adaptación los pacientes pueden sentirse frustrados por el trastorno que se produce en el control postural visual, así como por una visión borrosa durante los movimientos de la cabeza.

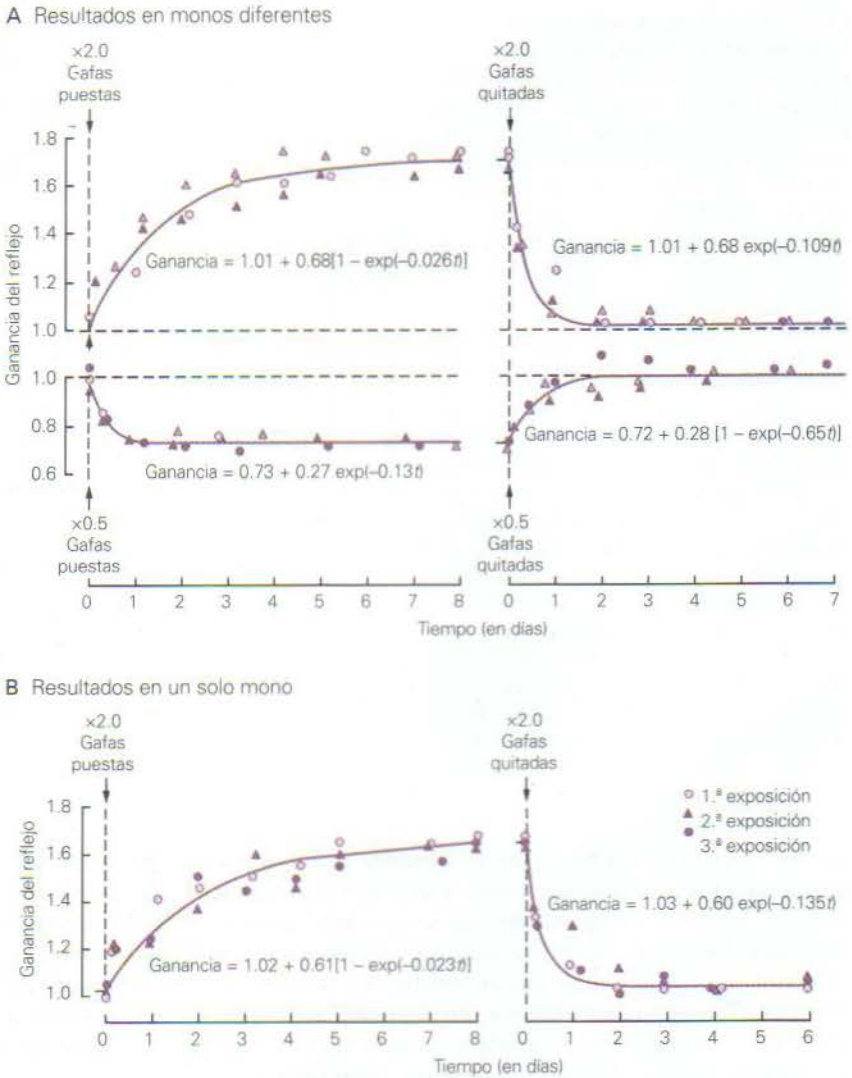


Figura 41-9. Los monos con lentes de aumento (×2) o de reducción (×0.5) aumentan (o disminuyen) gradualmente la ganancia intrínseca del reflejo vestibuloocular. (Adaptado de Miles y Eighmy, 1980.)

A. Los resultados en *diferentes* animales indican que el fenómeno es constante entre ellos.

B. Los resultados en el *mismo* animal en diferentes ocasiones indican que la adaptación no depende de una experiencia adaptativa previa. En las ecuaciones correspondientes, el tiempo (*t*) está expresado en horas. No hay efectos obvios de un ciclo de aprendizaje sobre el siguiente.

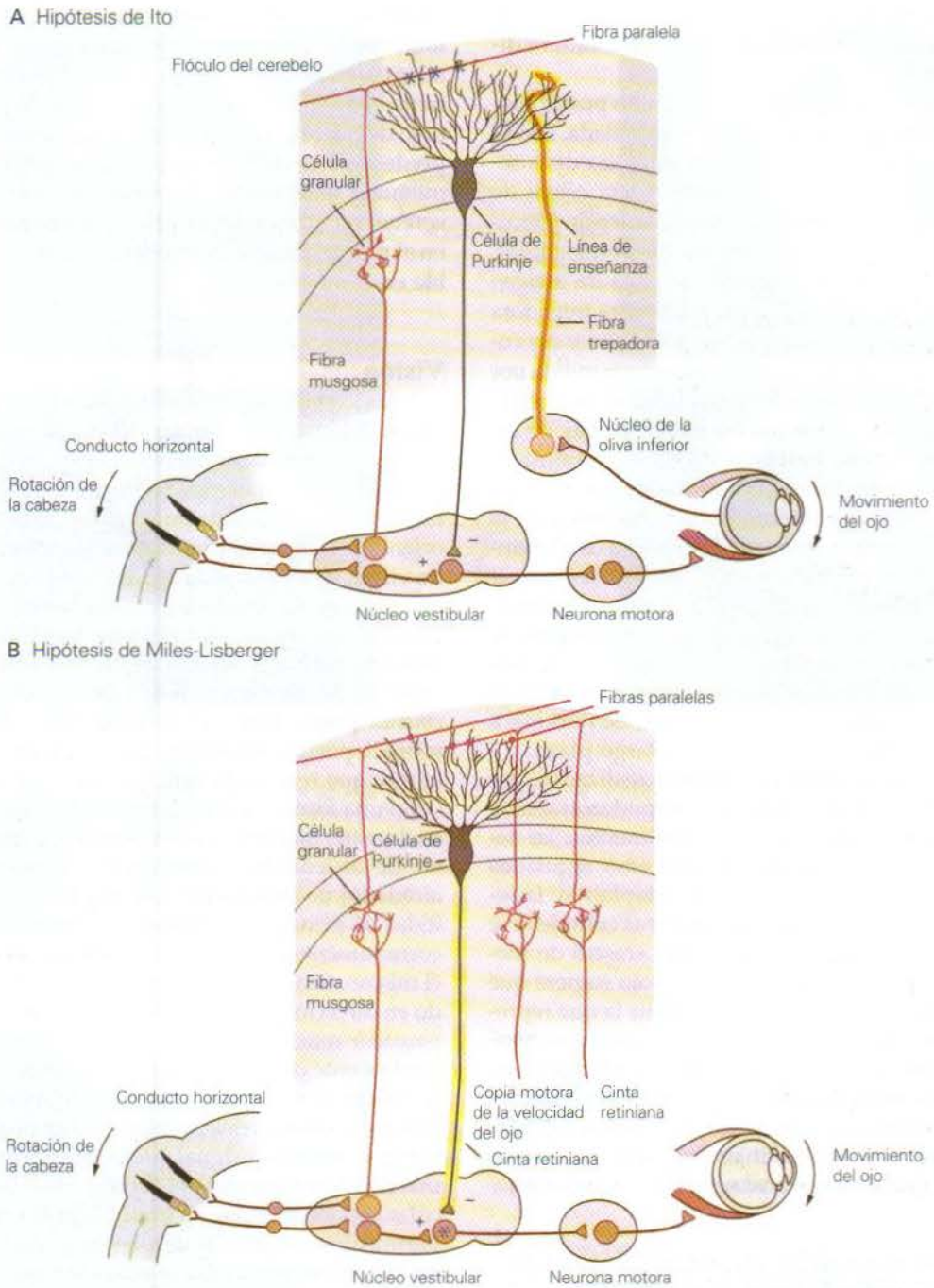
Figura 41-10. (Página opuesta). Dos hipótesis del ajuste adaptativo del reflejo vestibuloocular.

A. La hipótesis original de Ito proponía que la «línea de enseñanza» está representada por el trayecto de la fibra ascendente desde el núcleo de la oliva inferior a las células de Purkinje de la corteza cerebelosa, mientras que el sitio del «aprendizaje» adaptativo está en la corteza cerebelosa, en las sinapsis entre las fibras vestibulares paralelas y las células de Purkinje. (Adaptado de Ito, 1984.)

B. La hipótesis de Miles-Lisberger propone que la «línea de enseñanza» está representada por la *señal de salida* de la célula de Purkinje, mientras que el sitio de «aprendizaje» está en las neuronas efectoras de las células de Purkinje de los núcleos vestibulares del tronco encefálico. Si la dirección de la mirada es estabilizada de manera adecuada en el espacio por el reflejo vestibuloocular durante la rotación de la cabeza, la señal vestibular de rotación cefálica con relación al espacio y la de la copia motora del movimiento ocular con relación a la cabeza (transmitida por las proyecciones de fibra musgosa a la corteza cerebelosa) deberían ser normalmente iguales y opuestas. Es decir, que durante un movimiento normal de la cabeza las dos señales se anularían entre sí por adición a nivel de la célula de Purkinje. Por ello, no habría propiamente una señal de «enseñanza» enviada por la célula de Purkinje de la corteza cerebelosa.

Sin embargo, si la descarga vestibulooculomotora es demasiado baja para la estabilización de la imagen retiniana (como cuando se utilizan por vez primera las lentes de aumento o en los primeros estadios de la paresia oculomotora clínica), la persecución visual hará que aumenten los movimientos oculares y de esta forma se incremente la señal de copia motora transmitida a la corteza cerebelosa en relación con la de entrada vestibular opuesta. Como resultado, las células de Purkinje ahora transmiten una señal de diferencia que representa la subacción importante del reflejo vestibuloocular. Esta señal de error «enseña» entonces transmisiones a los núcleos vestibulares para aumentar el empuje vestibulooculomotor y de esta forma recuperar la estabilización vestibuloocular automática de la imagen retiniana durante la rotación de la cabeza.

Obsérvese que en el caso *general* es la suma del movimiento ocular, con relación a la cabeza, y el movimiento de la imagen espacial, con relación a la retina, lo que representa propiamente la «estimación» del sistema visual del movimiento de la cabeza con relación al espacio. Esta suma explica las vías paralelas discretas para la «velocidad del ojo» y la «banda de imagen retiniana» (derecha) en las proyecciones de fibras musgosas a la corteza cerebelosa. En ambas figuras las estrellas indican el sitio propuesto para el aprendizaje sináptico. (Adaptado de Lisberger, 1988.)



El cerebelo interviene de manera muy importante en la adaptación del control vestibuloocular

Como ya se ha expuesto antes, el cerebelo es un componente necesario de la adaptación del control postural. También es necesario para la adaptación del reflejo vestibuloocular, aunque sigue siendo motivo de controversia la forma en la que participa en esta adaptación. Masao Ito propuso una hipótesis verosímil basada en estudios experimentales en conejos. Además de las señales excitadoras directas a los núcleos vestibulares del tronco encefálico, las neuronas sensitivas del laberinto vestibular también envían señales a las células de Purkinje de los lóbulos flóculo-nodulares del cerebelo a través de una vía formada por fibras en musgo y paralelas. A su vez, las células de Purkinje transmiten una influencia *inhibidora* de retorno a los núcleos vestibulares (Fig. 41-10A). Ito sostenía que la ganancia del reflejo vestibuloocular

puede ser regulada de forma adaptativa mediante la alteración de las fuerzas relativas de las vías excitadora directa e inhibidora indirecta.

Aún sigue pendiente la cuestión sobre cómo puede conseguirse esta regulación de una manera controlada. David Marr ya había sugerido que la eficacia sináptica de la señal transmitida por las fibras paralelas a una célula de Purkinje específica podría modificarse por la acción concurrente de una señal transmitida por las fibras trepadoras. Por ello, Ito sostenía que un mensaje de cinta de imagen retiniana (la señal de «error») llevada por la fibra trepadora podría ser la influencia reguladora. De hecho, Ito y sus colaboradores mostraron que una señal así es transmitida por la vía óptica accesoria desde la retina hasta el núcleo de la oliva inferior y desde ese núcleo hasta las vías de las fibras trepadoras que se dirigen al cerebelo vestibular.

Por ello, esta última vía podría representar una línea de «enseñanza» que estableciera los parámetros para la adaptación en la sinapsis fibra paralela-célula de Purkinje (Fig. 41-10A). Compatible con esta idea es el hecho que las lesiones cerebelosas supriman el potencial de aprendizaje. Más aún, la estimulación eléctrica simultánea de las prolongaciones de las fibras trepadoras y musgosas relacionadas produce a largo plazo cambios en la eficacia de la sinapsis de la fibra paralela y la célula de Purkinje a través del mecanismo de la depresión a largo plazo.

Experimentos posteriores con monos realizados por Frederick Miles y Stephen Lisberger despertaron dudas sobre esta interpretación. En estos experimentos, las señales de salida de la célula de Purkinje eran reguladas sólo *durante* el proceso de aprendizaje adaptativo; la señal de salida volvía a su estado original tras completarse la adaptación, sin dejar, aparentemente, «rastro de memoria» en la corteza cerebelosa. Este trabajo sugiere que es la señal de salida de la célula de Purkinje la que representa la línea de «enseñanza» más que la señal de entrada de la fibra trepadora. Por ello, Miles y Lisberger concluyeron que los sitios de aprendizaje adaptativo son las neuronas del tronco encefálico a las que envían sus proyecciones las células de Purkinje, y de que el cerebelo forma la señal que dirije esta adaptación (Fig. 41-10B).

La memoria del aprendizaje adaptativo en el reflejo vestibuloocular probablemente se produce en el tronco encefálico bajo control cerebeloso

Anne Luebke y David Robinson idearon un método de «suspensión» reversible de la corteza del flóculo del cerebelo en gatos despiertos mediante el empleo de una estimulación electrofisiológica anormalmente intensa de la aferencia de su fibra trepadora. Esto les permitió estudiar experimentalmente dos cuestiones fundamentales. En primer lugar, ¿prevendría la suspensión cortical el aprendizaje adaptativo inducido funcionalmente en el gato despierto? Así fue, en efecto, como se esperaba de estudios previos con lesiones. En segundo lugar, y más importante, ¿desaparecería la memoria de un cambio adaptativo de la ganancia del reflejo vestibuloocular durante el período de suspensión (como lo predecía el modelo de Ito, Fig. 41-10A) o se mantendría intacto (como lo predecía el modelo de Miles y Lisberger, Fig. 41-10B)? La memoria se mantenía, lo que demostraba que la corteza cerebelosa no es el lugar principal de cambio adaptativo en el reflejo, aunque desempeña una función indispensable en el mismo.

Visión

La estabilización vestibular del ojo en relación con el espacio permite la determinación inequívoca de los objetos que están fijos en el espacio visual y de los que están en movimiento. La contribución del sistema visual a la orientación espacial puede ser engañosa cuando la escena visual se mueve toda ella de forma constante en relación con un sujeto estacionario, como en la conocida impresión de movimiento hacia atrás causada por el movimiento hacia delante de un tren adyacente que está saliendo de la estación. Esta forma de estimulación *optocinética* puede tener un enorme efecto desestabilizador sobre la postura en el niño que empieza a andar o en un adulto que realiza un difícil ejercicio de equilibrio.

En una forma bien investigada de ilusión generada visualmente, una persona está sentada e inmóvil en el centro de un cilindro «optocinético» concéntrico que gira alrededor de ella a velocidad constante con la luz encendida. Al principio, el sujeto de experimentación percibe correctamente que el cilindro está girando con relación a él mismo. Gradualmente percibe que él mismo está girando en dirección opuesta, mientras que el cilindro giratorio parece ir más despacio. Al cabo de unos 30 segundos, el sujeto siente como si él estuviera rotando a una velocidad constante con relación a un cilindro quieto. Esta ilusión, conocida como *vección circular*, es muy precisa y se experimenta exactamente igual que la sensación vestibular normal de la rotación real del cuerpo con relación al espacio.

La vección circular ha impulsado la realización de experimentos con monos despiertos y con la cabeza sujeta, en los que se registraba la actividad nerviosa de los núcleos vestibulares del tronco encefálico durante una estimulación optocinética pura. Esta estimulación genera una respuesta en los núcleos incluso si no hay ninguna estimulación vestibular periférica coincidente, por lo que explica la ilusión humana de tipo vestibular de la vección circular descrita anteriormente. Experimentos posteriores sugirieron que las aferencias periféricas optocinéticas y vestibulares convergen en los núcleos vestibulares, como sucedería durante la rotación *natural* de todo el cuerpo con relación a una escena visual *estacionaria*.

David Robinson fue el primero en señalar otra importante ventaja de las señales vestibular y optocinética con-

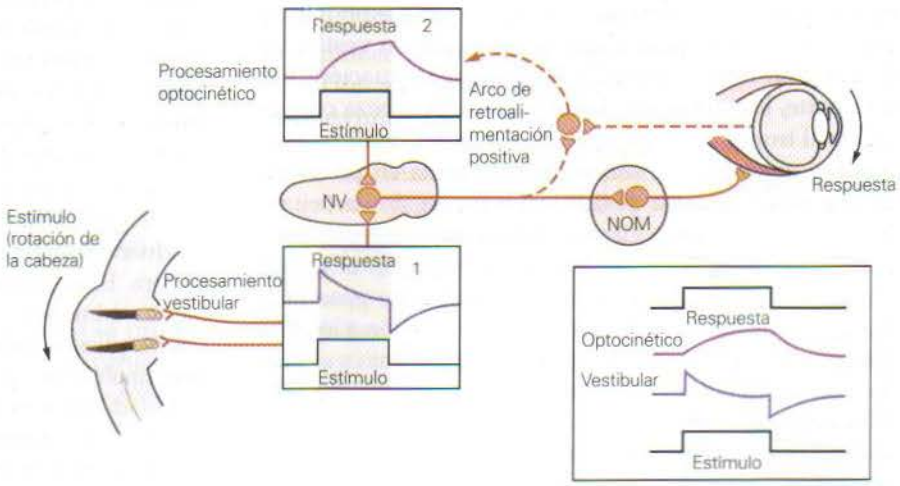


Figura 41-11. Integración de las señales vestibulares y optocinéticas en los núcleos vestibulares del tronco encefálico. La señal vestibular es introducida a través de su función de transferencia inherente de paso alto (*derivación de primer orden*) **(1)**. La señal optocinética es retroalimentada a través de la función de transferencia de paso bajo (*intervalo de primer orden*) como señal adicionada del movimiento del ojo con relación a la cabeza y de la cinta de imagen con relación a la retina. Esta suma representa la «estimación» visual de los movimientos de la cabeza con relación al espacio **(2)**, con lo que se cierra un arco de retroalimentación positiva en los núcleos vestibulares **(NV)**. Desde un punto de vista ideal, las señales vestibulares y optocinéticas cancelarán sus «errores» individuales para reconstruir una representación central verídica de la rotación real que es independiente de la duración del estímulo y completamente diferente de cualquiera de las aferencias sensitivas originales, como lo indica el diagrama presentado en la parte inferior derecha de la figura. (Adaptado de Wilson y Melvill Jones, 1979.)

vergentes durante el movimiento rotacional natural. Si uno comienza a rotar de repente con relación al espacio a una velocidad constante y con una visión clara de la escena que le rodea en un espacio estacionario, los núcleos vestibulares inicialmente reciben una señal vestibular periférica precisa, pero, según continúa la rotación, la señal desciende exponencialmente hasta cero, lo que origina una filtración de la señal vestibular de paso alto (Figura 41-11). Mientras tanto, la vía optocinética aporta de forma simultánea una señal exponencialmente *creciente* con una constante temporal similar a los núcleos vestibulares, lo que origina una filtración de la señal de paso bajo (Fig. 41-11). En estas circunstancias *normales*, la suma de las señales de salida de estas dos diferentes respuestas al mismo estímulo de rotación surgen como una única señal nerviosa constante, lo que provoca una filtración de la señal en paso de banda ancha (véase abajo a la derecha en la Fig. 41-11) que representa la rotación real constante del sujeto con relación al espacio. En la situación *anormal* de la estimulación puramente optocinética, el sujeto experimenta una falsa sensación de autorrotación de tipo vestibular exponencialmente creciente.

La vección circular también puede tener un potente efecto desestabilizador con relación al marco geocéntrico. Si uno se mantiene de pie frente a un diámetro circular de gran diámetro que está rotando en un plano frontal sobre un eje horizontal de delante atrás, la vección circular lleva gradualmente a una sensación de rotación corporal (inclinación) en la dirección opuesta a la del disco en giro. Con el tiempo, la corrección postural de esta ilusión hace que uno incline todo el cuerpo en la misma dirección que el disco en giro, incluso hasta el punto de perder el equilibrio y caer en esa dirección.

Correlaciones perceptivas

Los potentes efectos de la automoción ilusoria indican que la percepción cognitiva desempeña un papel importante en el control postural. Para estudiar esta cuestión, Thomas Mergner y sus colaboradores montaron un aparato que permite girar la cabeza, el tronco y los pies humanos de forma independiente con relación al espacio y entre sí. La percepción del sujeto en la oscuridad del movimiento relativo de esas partes del cuerpo y su lugar en el espacio fue registrada cuantitativamente mientras giraba primero todo el cuerpo con relación al espacio, después el tronco con relación a la cabeza inmóvil y, por último, los pies con relación al tronco inmóvil.

Como se esperaba, la rotación de todo el cuerpo con relación al espacio mostró la respuesta normal de paso alto típica del sistema vestibular, con un umbral de sensación de unos 2°/s y una constante temporal de «pérdida» de la sensación asociada de 10-15 s. Sin embargo, se vio que la percepción del movimiento relativo de la cabe-

za, el tronco y los pies dependía de las partes del cuerpo que se movían y de la naturaleza del ejercicio perceptivo. Por ejemplo, cuando el tronco giraba a varias frecuencias sinusoidales con relación a la cabeza inmóvil, la estimación del sujeto de la rotación del tronco con relación al *espacio* reflejaba la dinámica de sensación vestibular de paso alto, incluso pese a que la estimulación vestibular de rotación faltaba por completo en esta situación. Por otra parte, la estimación de rotación de la cabeza con relación al tronco no tenía ninguna dinámica de tipo vestibular, y el umbral de sensación disminuía en un orden de magnitud de cerca de 0.2°/s. De forma similar, cuando el pie y el tronco giraban relativamente entre sí, la percepción de la rotación del pie con relación al tronco reflejaba una dinámica de tipo vestibular de paso alto, mientras que la rotación del tronco con relación a los pies reflejaba las mismas características de paso bajo y el mismo bajo umbral que en la sensación de la cabeza con relación al tronco.

Por lo tanto, parece ser que hay dos modos bien diferenciados de percibir estas relaciones posturales. Uno de ellos, procedente del sistema vestibular, toma la cabeza como referencia y envía la información «de arriba abajo» desde la cabeza hasta el tronco y los pies; la otra toma como referencia el suelo estable y se transmite «de abajo arriba» desde los pies hasta el tronco y la cabeza. La vía de arriba abajo registra de manera fiel los componentes de alta frecuencia del movimiento, como los que se presentan durante la carrera a paso lento, para los que está bien adaptado el filtrado de paso alto del sistema vestibular. La vía de abajo arriba cumple un papel complementario de registro de los movimientos angulares de baja frecuencia y escasa amplitud, como los que se generan cuando se hace un cambio de dirección durante la marcha.

Nuestras ideas conscientes sobre los cambios posturales tienen consecuencias fisiológicas. Esto se demuestra con un experimento en el que se hace girar pasivamente todo el cuerpo mientras el sujeto intenta fijar visualmente en la oscuridad un punto imaginario estacionario. Si la dirección de la mirada se desplaza de ese punto debido a una función insuficiente del reflejo vestibuloocular compensador, se tiende sin embargo a alcanzar la meta prevista mediante sacudidas oculares correctoras generadas internamente (denominadas sacudidas vestibulares contingentes de memoria). Estos movimientos oculomotores correctores probablemente se activan cuando hay una diferencia entre la estimación perceptiva vestibular válida de la rotación con relación al objetivo y una copia motora calibrada del ángulo total de movimiento ocular compensador con relación a la cabeza. Sin embargo, los movimientos bruscos correctores sólo se producen si el sujeto intenta conscientemente mantener la fijación de la diana. Como observó el fisiólogo ruso Viktor Gurfinkel, «El sistema de representación interna (perceptual) desempeña un papel dominante en el control postural».

Resumen

La meta del control postural es orientar las partes del cuerpo en cuanto a su relación entre sí y con el mundo externo sin pérdida de equilibrio. La postura debe estar controlada tanto mientras el cuerpo está quieto (equilibrio estático) como durante el movimiento (equilibrio dinámico). En los estados dinámicos de comportamiento natural, el movimiento voluntario puede perturbar el equilibrio postural, pero el conocimiento de estas perturbaciones está integrado en el programa motor y se utiliza para contrarrestar sus efectos adversos *antes* de que se produzca el fenómeno, mediante una acción motora anticipadora. Estas respuestas anticipadoras tienden a ser complejas y a implicar a muchos grupos musculares sinérgicos. Las respuestas anticipadoras tienen que ser aprendidas, pero finalmente operan de manera automática y son desencadenadas por movimientos intencionados específicos.

El sistema postural está también equipado con patrones de respuesta estereotipados que se corrigen rápidamente en el caso de que se produzcan perturbaciones *inesperadas*. Algunas de estas respuestas son innatas, mientras que otras tienen que ser adquiridas mediante un aprendizaje motor en el que interviene el cerebelo. Estas respuestas se consiguen de forma característica por la retroacción inmediata de la información visual, vestibular y somatosensitiva.

Antes, la postura podía explicarse por la acción paralela de los reflejos involuntarios controlados a niveles relativamente bajos del sistema nervioso. Hoy día sabemos que el control postural es complejo y dependiente del contexto, y que todos los niveles del sistema nervioso tienen que ser examinados para poder explicar esta complejidad.

Geoffrey Melvill Jones

Lecturas seleccionadas

Berthoz A, Melvill Jones G. *1985. Adaptive Mechanisms in Gaze Control.* Amsterdam: Elsevier.

du Lac S, Raymond JL, Sejnowski TJ, Lisberger SG. 1995. Learning and memory in the vestibulo-ocular reflex. Annu Rev Neurosci 18409441.

Gahéry Y, Massion J. 1981. Coordination between posture and movement. Trends Neurosci 4:199-202.

Horak FB, Macpherson JM. 1996. Postural orientation and equilibrium. In: LB Rowell, JT Shepherd (eds). *Handbook of Physiology.* Sect. 12, *Exercise: Regulation and Integration of Multiple Systems,* pp. 255-292. New York: Oxford Univ. Press.

Lisberger SG. 1988. The neural basis for motor learning in the vestibulo-ocular reflex in monkeys. Trends Neurosci 11:147-152.

Massion J. 1992. Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination. Prog Neurobiol 38:35-56.
Mergner T, Huber W, Becker W. 1997. Vestibular-neck interaction and transformation of sensory coordinates. J Vestib Res 7:347-367.
Miles FA, Lisberger SG. 1981. Plasticity in the vestibulo-ocular reflex: a new hypothesis. Annu Rev Neurosci 4:273-299.
Roberts TDM. 1978. *Neurophysiology of Postural Mechanisms*, 2nd ed. London: Butterworths.
Thach WT, Goodkin HG, Keating JG. 1992. Cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annu Rev Neurosci 15:403-442.
Wilson VJ, Melvill Jones G. 1979. *Mammalian Vestibular Physiology*. New York, London: Plenum.

Referencias

Allum JH, Honegger F. 1992. A postural model of balance-correcting movement strategies. J Vestib Res 2:323-347.
Berthoz A, Pozzo T. 1988. Intermittent head stabilization during postural and locomotory tasks in humans. In: B Amblard, A Berthoz, F Clarac (eds). *Posture and Gait: Development, Adaptation and Modulation*, pp. 189-198. Amsterdam: Elsevier.
Bloomberg J, Melvill Jones G, Segal B. 1991. Adaptive modification of vestibularly perceived self-rotation. Exp Brain Res 84:47-56.
Cordo PJ, Nashner LM. 1982. Properties of postural adjustments associated with rapid arm movements. J Neurophysiol 47:287-302.
Forget R, Lamarre Y. 1990. Anticipatory postural adjustments associated with rapid voluntary arm movements. I. Electromyographic data. J Neurol Neurosurg Psychiatry 47:611-622.
Glasauer S, Amorim M-A, Vitte E, Berthoz A. 1994. Goal-directed linear locomotion in normal and labyrinthine-defective subjects. Exp Brain Res 98:323-335.
Gordon CR, Fletcher WA, Melvill-Jones G, Block E. 1995. Adaptive plasticity in the control of locomotor trajectory. Exp Brain Res 102:539-545.
Greenwood R, Hopkins A. 1976. Muscle responses during sudden falls in man. J Physiol (Lond) 254:507-518.
Grillner S. 1975. Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. Physiol Rev 55:247-304.
Gurfinkel VS. 1994. The mechanisms of postural regulation in man. In: T Turpaev (ed). *Physiology and General Biology Reviews*, Vol. 7, pp. 59-89. Yverdon, Switzerland: Harwood Academic. (Also obtainable from Box 786, Cooper Station, New York, NY 10276.)
Henn V, Young LR, Finley C. 1974. Vestibular nucleus units in alert monkeys are also influenced by moving visual fields. Brain Res 71:144-149.
Horak FB, Diener HC. 1994. Cerebellar control of postural scaling and central set in stance. J Neurophysiol 72:479-493.
Horak FB, Shupert CL, Dietz V, Horstmann G. 1994. Vestibular and somatosensory contributions to responses to head and body displacements in stance. Exp Brain Res 100:93-106.
Ito M. 1984. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven.
Lee RG, Tonolli E, Viallet F, Aurenty R, Massion J. 1995. Preparatory postural adjustments in Parkinsonian patients with postural instability. Can J Neurol Sci 22: 126-135.
Luebke AE, Robinson DA. 1994. Gain changes of the cat's vestibulo-ocular reflex after flocculus deactivation. Exp Brain Res 98:379-390.
Magnus R. 1926. Some results of studies in the physiology of posture. I. Lancet 221:531-536.
Marr D. 1969. A theory for cerebellar cortex. J Physiol (Lond) 202:437-470.
Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996. Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. Brain 119:1183-1198.
Melvill Jones G. 1992. On the role of perception in oculomotor control. In: H Shimazu, Y Shinoda (eds). *Vestibular and Brainstem Control of Eye, Head and Body Movements*, pp. 365-378. Tokyo: Springer-Verlag.
Melvill Jones G, Watt DGD. 1971. Muscular control of landing from unexpected falls in man. J Physiol (Lond) 219:729-737.
Mergner T, Hlavacka F, Schweigart G. 1993. Interaction of vestibular and proprioceptive inputs. J Vestib Res 3:41-57.
Miles F, Eighmy BB. 1980. Long-term adaptive changes in primate vestibuloocular reflex. I. Behavioral observations. J Neurophysiol 43:1406-1425.
Nashner LM. 1976. Adapting reflexes controlling the human posture. Exp Brain Res 26:49-72.
Robinson DA. 1977. Linear addition of optokinetic and vestibular signals in the vestibular nucleus. Exp Brain Res 30:447-450.
Schor RH, Kearney RE, Dieringer N. 1988. Reflex stabilization of the head. In: BW Peterson, FJ Richmond (eds). *Control of Head Movement*, pp. 141-166. New York: Oxford Univ. Press.
Sherrington C. 1961. *The Integrative Action of the Nervous System*, 2nd ed. New Haven, CT: Yale Univ. Press. (1st ed., 1906, London: Constable.)
Thach WT. 1996. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in humans. Behav Brain Sci 19:411-431.
von Holst F, Mittelstaedt H. 1950. Das Reafferenzprinzip. Wechselwirkung zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. Naturwissenschaften 37:464-476.
Watt DGW. 1976. Responses of cats to sudden falls: an otolith-origin reflex assisting landing. J Neurophysiol 39:257-265.
Xerri C, Lacour M. 1980. Compensation des déficits posturaux et cinétiques après neurectomie vestibulaire unilatérale chez le chat. Rôle de l'activité sensori-motrice. Acta Otolaryngol (Stockh) 90:414-424.

42

El cerebelo

El cerebelo tiene tres regiones funcionalmente distintas

Los circuitos cerebelosos constan de un asa excitadora principal y un asa inhibidora secundaria

Las neuronas de la corteza cerebelosa están organizadas en tres capas

Las células de Purkinje reciben aferencias excitadoras de dos sistemas de fibras aferentes y son inhibidas por tres interneuronas locales

Las fibras musgosas y trepadoras codifican la información periférica y descendente de forma diferente

La actividad de la fibra trepadora produce efectos de larga duración sobre la eficacia sináptica de las fibras paralelas

El vestibulocerebelo regula el equilibrio y los movimientos del ojo

El espinocerebelo regula los movimientos del cuerpo y las extremidades

La información somatosensitiva alcanza el espinocerebelo a través de vías directas e indirectas formadas por fibras musgosas

El espinocerebelo contiene mapas sensitivos

El espinocerebelo regula los sistemas motores descendentes del tronco encefálico y la corteza cerebral

El espinocerebelo utiliza mecanismos de alimentación anticipada para regular los movimientos

El cerebrocerebelo interviene en la planificación del movimiento y en la evaluación de la información sensitiva para la acción

El cerebrocerebelo forma parte de un circuito de retroalimentación interna de alto nivel que regula los programas motores de la corteza

Las lesiones del cerebrocerebelo interrumpen la planificación motora y prolongan el tiempo de reacción

El cerebrocerebelo también desempeña funciones puramente cognitivas

El cerebelo participa en el aprendizaje motor

Las enfermedades del cerebelo tienen síntomas y signos distintivos

Resumen

EL CEREBELO (del latín, cerebellum, «pequeño cerebro») no constituye más que el 10 % del volumen total del cerebro, pero contiene más de la mitad de todas sus neuronas. Estas neuronas están dispuestas de una manera sumamente regular, en forma de unidades repetidas, cada una de las cuales forma un módulo de circuito básico. Pese a su regularidad estructural, el cerebelo está dividido en varias regiones bien distintas, de las cuales cada una recibe proyecciones de diferentes partes del cerebro y la médula espinal, y envía proyecciones a diferentes sistemas motores. Estas características sugieren que las distintas regiones del cerebelo realizan operaciones informáticas similares, pero sobre aferencias diferentes.

El cerebelo influye en los sistemas motores evaluando las disparidades existentes entre intención y acción, y ajustando las operaciones de los centros motores de la corteza cerebral y el tronco encefálico durante el desarrollo de un movimiento, así como durante las repeticiones de dicho movimiento. Tres aspectos de la organización del cerebelo subrayan esta función. En primer lugar, el cerebelo recibe una extensa información sobre fines, órdenes y señales de retroalimentación asociados con la programación y la ejecución del movimiento. La importancia de estas aferencias es evidente por el hecho de que el número de axones que penetran en el cerebelo supera en más de 40 veces al de los que salen de él. En segundo lugar, las proyecciones eferentes del cerebelo están enfocadas principalmente hacia los sistemas premotores y motores de la corteza cerebral y el tronco encefálico, sistemas que controlan directamente las interneuronas medulares y las neuronas motoras. En tercer lugar, la trans-

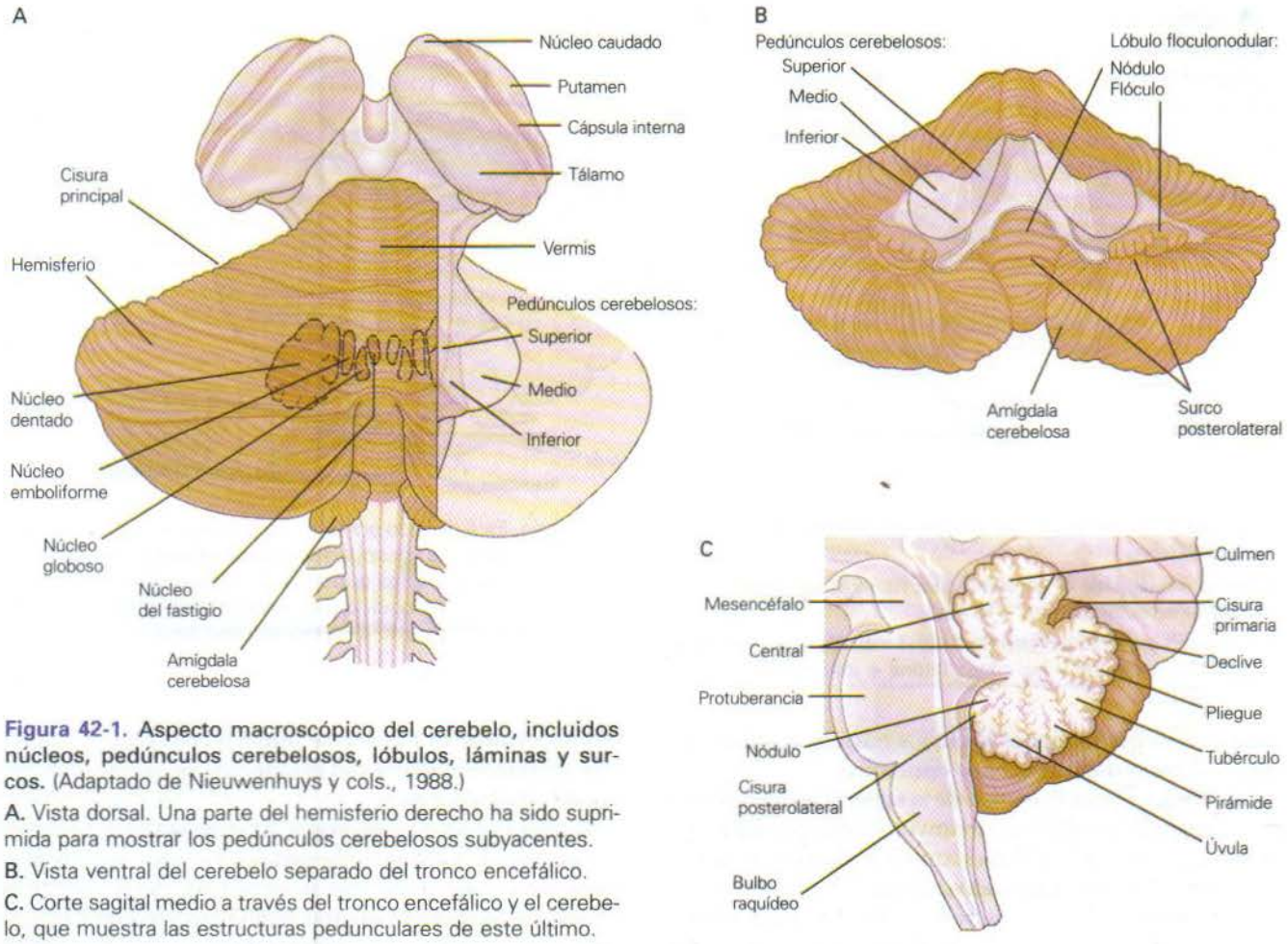


Figura 42-1. Aspecto macroscópico del cerebelo, incluidos núcleos, pedúnculos cerebelosos, lóbulos, láminas y surcos. (Adaptado de Nieuwenhuys y cols., 1988.)

A. Vista dorsal. Una parte del hemisferio derecho ha sido suprimida para mostrar los pedúnculos cerebelosos subyacentes.

B. Vista ventral del cerebelo separado del tronco encefálico.

C. Corte sagital medio a través del tronco encefálico y el cerebelo, que muestra las estructuras pedunculares de este último.

misión sináptica en los módulos de circuito es modificable, aspecto crucial para la adaptación y el aprendizaje motores.

La extirpación del cerebelo no altera los umbrales sensitivos ni la intensidad de la contracción muscular. Por lo tanto, el cerebelo no es necesario para los elementos básicos de la percepción o el movimiento. Ahora bien, la lesión de este órgano destruye la precisión espacial y la coordinación temporal del movimiento. También altera el equilibrio y reduce el tono muscular. Así mismo, trastorna notablemente el aprendizaje motor y determinadas funciones cognitivas.

En este capítulo primero estudiaremos brevemente la organización funcional del cerebelo en regiones con diferentes aferencias y eferencias. A continuación, examinaremos la forma en que están conectadas esas regiones, para ver cómo se procesa la información dentro del cerebelo. Por último, describiremos con detalle las contribuciones de cada región al procesamiento sensitivomotor y los trastornos resultantes de la lesión de cada una de ellas.

El cerebelo tiene tres regiones funcionalmente distintas

El cerebelo ocupa la mayor parte de la fosa craneal posterior. Se compone de una capa externa de sustancia gris (la *corteza cerebelosa)*, una sustancia blanca interna y tres pares de núcleos profundos: el *fastigial*, el *interpuesto* (compuesto a su vez de otros dos núcleos, el *globoso* y el *emboliforme)* y el *dentado* (Fig. 42-1). El cerebelo está conectado a la cara dorsal del tronco cerebral por tres pares de tractos simétricos: el *pedúnculo cerebeloso inferior* (también conocido como cuerpo restiforme), el *pedúnculo cerebeloso medio* (o pontino) y el *pedúnculo cerebeloso superior* (o «braquium conjunctivum»). El pedúnculo cerebeloso superior contiene la mayoría de las proyecciones eferentes. Con una sola excepción, las eferencias cerebelosas se originan en los cuerpos celulares de los núcleos profundos. La excepción es una porción relativamente pequeña de la corteza cerebelosa, el *lóbulo floculonodular*, cuyas cé-

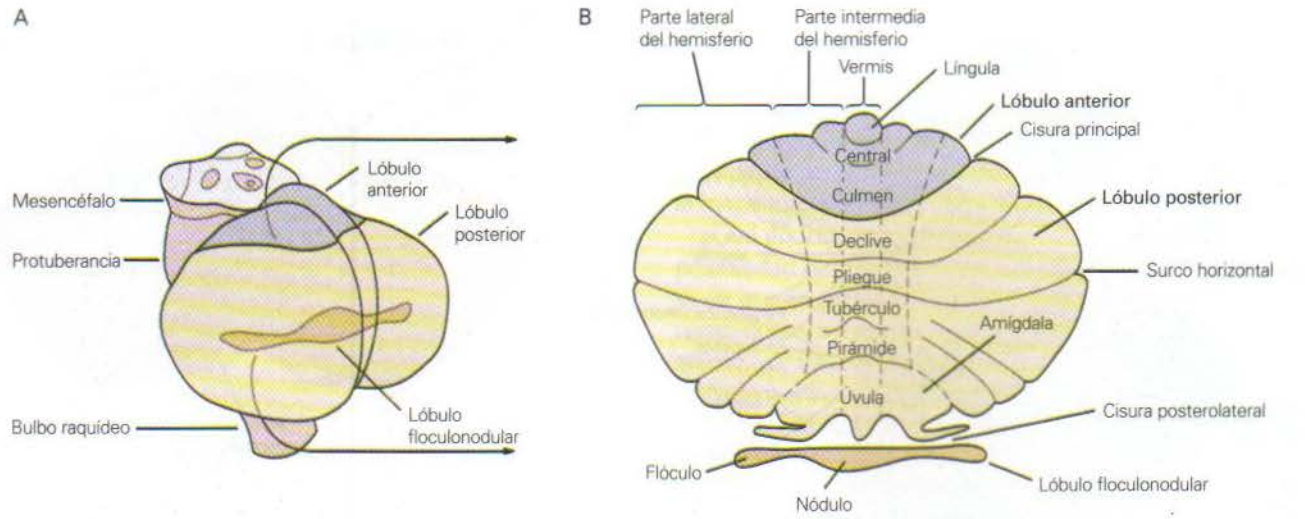


Figura 42-2. El cerebelo se divide en lóbulos anatómicamente distintos.

A. Se ha desplegado el cerebelo para mostrar los lóbulos, que normalmente están ocultos a la vista.

B. El cuerpo principal del cerebelo tiene tres regiones funcionales: el vermis central y las zonas lateral e intermedia de cada hemisferio. Está dividido por la cisura primaria en los lóbulos anterior y posterior. La cisura posterolateral separa el lóbulo floculonodular. Cisuras menos profundas dividen los lóbulos anterior y posterior en nueve lobulillos (los anatomistas consideran el lóbulo floculonodular como el lóbulo número diez).

lulas envían proyecciones hacia los núcleos vestibulares externos e internos del tronco encefálico.

Una característica llamativa de la superficie del cerebelo es la presencia de muchas circunvoluciones paralelas denominadas láminas o pliegues, que se extienden de lado a lado (Fig. 42-1). Dos profundos surcos o cisuras transversales dividen el cerebelo en tres lóbulos. La cisura principal, situada en la superficie dorsal del órgano, separa los lóbulos anterior y posterior, que juntos forman el cuerpo del cerebelo. La cisura posteroexterna, situada en la superficie ventral, separa el cuerpo del lóbulo floculonodular, que es mucho más pequeño (Fig. 42-2). Un corte sagital a través de la línea media muestra que otros surcos más superficiales subdividen a su vez cada lóbulo en varios lobulillos, formados por un número variable de láminas.

Dos cisuras longitudinales, que destacan más en la parte ventral, separan tres regiones mediolaterales funcionalmente importantes. Las cisuras delimitan una cresta elevada en la línea media conocida como *vermis* (gusano, en latín). A cada lado del vermis están los *hemisferios cerebelosos*, cada uno de ellos dividido en las regiones intermedia y lateral (Fig. 42-2). Las tres regiones mediolaterales del cuerpo del cerebelo (el vermis y las partes intermedia y lateral de los hemisferios) y el lóbulo floculonodular reciben aferencias diferentes, envían proyecciones a partes diferentes de los sistemas motores y representan subdivisiones funcionales distintas.

El lóbulo floculonodular es la parte más primitiva del cerebelo y aparecieron por primera vez en los peces. Su corteza recibe aferencias directamente a través de las aferentes vestibulares primarias y envía proyecciones a los núcleos vestibulares externos (Fig. 42-3). En los vertebrados superiores su función se limita a controlar el equilibrio y los movimientos del ojo, por lo que recibe el nombre de *vestibulocerebelo*.

El vermis y los hemisferos se desarrollan más tarde en la filogenia. El vermis recibe señales visuales, auditivas y vestibulares, así como somatosensitivas, de la cabeza y partes proximales del cuerpo. Envía sus señales a través del núcleo fastigial a las regiones de la corteza y el tronco encefálico, que dan origen a los sistemas descendentes centrales que controlan los músculos proximales del cuerpo y las extremidades. El vermis rige la postura y la locomoción, así como la mirada. La parte intermedia adyacente del hemisferio también recibe aferencias somatosensitivas de las extremidades. Esta región envía sus señales a través del núcleo interpuesto a los sistemas corticoespinal externo y rubroespinal, y de esta forma controla los músculos más distales de las extremidades y los dedos. Como el vermis y los hemisferios intermedios son las únicas regiones que reciben señales somatosensitivas de la médula espinal, a menudo se les conoce como *espinocerebelo*.

Las partes laterales de los hemisferios, que son filogenéticamente las más recientes, son mucho más grandes en los seres humanos y los monos antropoides que en los demás monos o en los gatos. Esta región recibe aferencias exclusivamente de la corteza cerebral, por lo que se denomina *cerebrocerebelo*. Sus eferencias están mediadas por el núcleo dentado, que se proyecta a las cortezas motora, premotora y prefrontal. Datos recientes obtenidos con medios de imagen indican que el cerebrocerebelo está íntimamente implicado en la planificación y los ensayos mentales de las acciones motoras complejas y en la valoración consciente de los errores del movimiento.

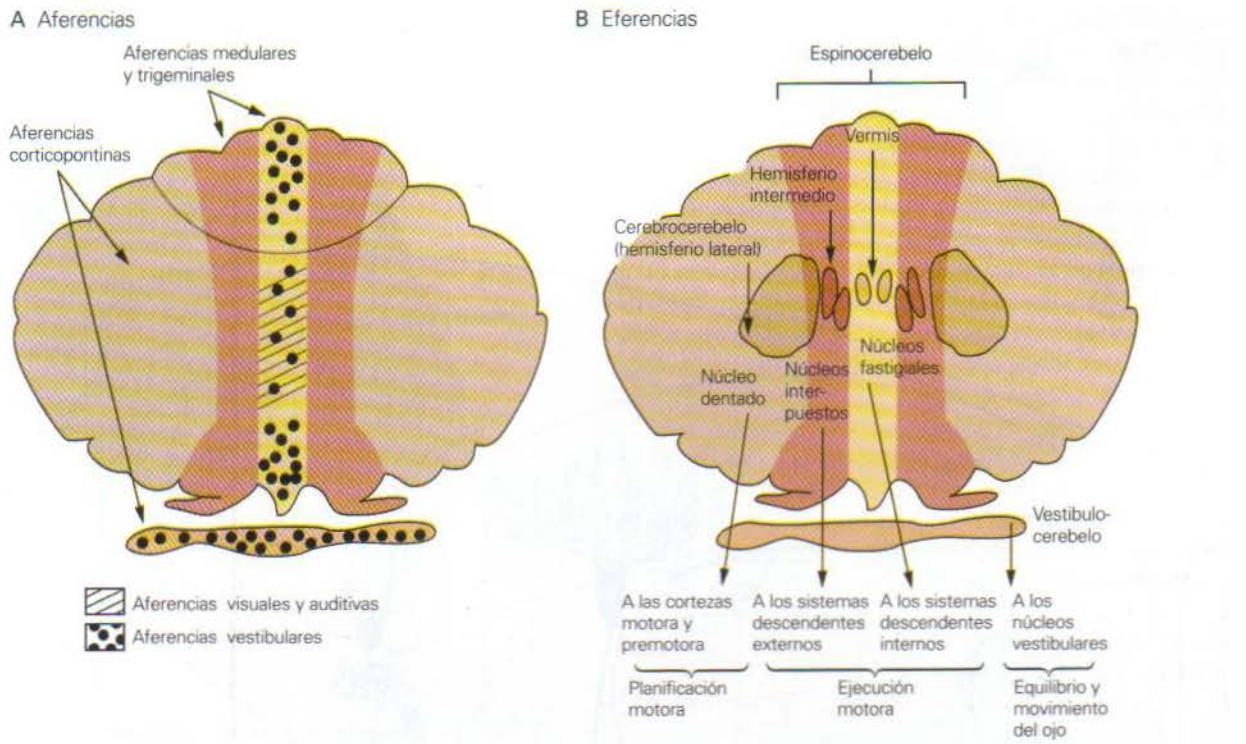


Figura 42-3. Las tres regiones funcionales del cerebelo tienen aferencias y eferencias diferentes.

Los circuitos cerebelosos constan de un arco excitador principal y un arco inhibidor secundario

La corteza cerebelosa es una estructura sencilla de tres capas que consta de tan sólo cinco tipos de neuronas: por un lado, las estrelladas, en cestillo, de Purkinje y de Golgi, todas ellas inhibidoras; y por el otro, las células granulares excitadoras.

Las neuronas de la corteza cerebelosa están organizadas en tres capas

La capa más externa de la corteza cerebelosa, o *capa molecular*, contiene los cuerpos celulares de dos tipos de interneuronas inhibidoras, las células estrelladas y en cestillo, dispersas entre los axones excitadores de las células granulares y las dendritas de las células de Purkinje inhibidoras, cuyos cuerpos celulares se encuentran en capas más profundas (Fig. 42-4). Los axones de las células granulares de esta capa discurren paralelos al eje mayor de las láminas, y por ello reciben el nombre de *fibras paralelas*. Las dendritas de las neuronas de Purkinje están orientadas de forma perpendicular a estos axones.

Por debajo de la capa molecular se encuentra la *capa de células de Purkinje*, que consta de una sola capa de cuerpos de células de Purkinje. Estas neuronas tienen unos cuerpos grandes (50-80 μm) y arborizaciones dendríticas en abanico que se extienden hacia arriba, a la capa molecular. Sus axones se dirigen a la sustancia blanca subyacente hasta los núcleos cerebelosos o vestibulares profundos y proporcionan las eferencias de la corteza cerebelosa. Estas señales son inhibidoras en su totalidad y están mediadas por un neurotransmisor, el ácido γ-aminobutírico (GABA).

La capa más interna, o *capa granular*, contiene un número enorme (calculado en 10^{11}) de células granulares (denominadas así porque aparecen en forma de núcleos pequeños y densamente amontonados que se tiñen de oscuro en los cortes histológicos) y unas pocas interneuronas de Golgi de mayor tamaño. Las fibras musgosas, que son la principal fuente de aferencias del cerebelo (véase más adelante), terminan en esta capa. Los terminales bulbosos de las fibras musgosas entran en contacto con las células granulares y las neuronas de Golgi en los complejos sinápticos conocidos como *glomérulos cerebelosos* (Fig. 42-4).

Las células de Purkinje reciben aferencias excitadoras de dos sistemas de fibras aferentes y son inhibidas por tres interneuronas locales

El cerebelo recibe dos tipos principales de aferencias , a través de las fibras musgosas y trepadoras. Ambos gru-

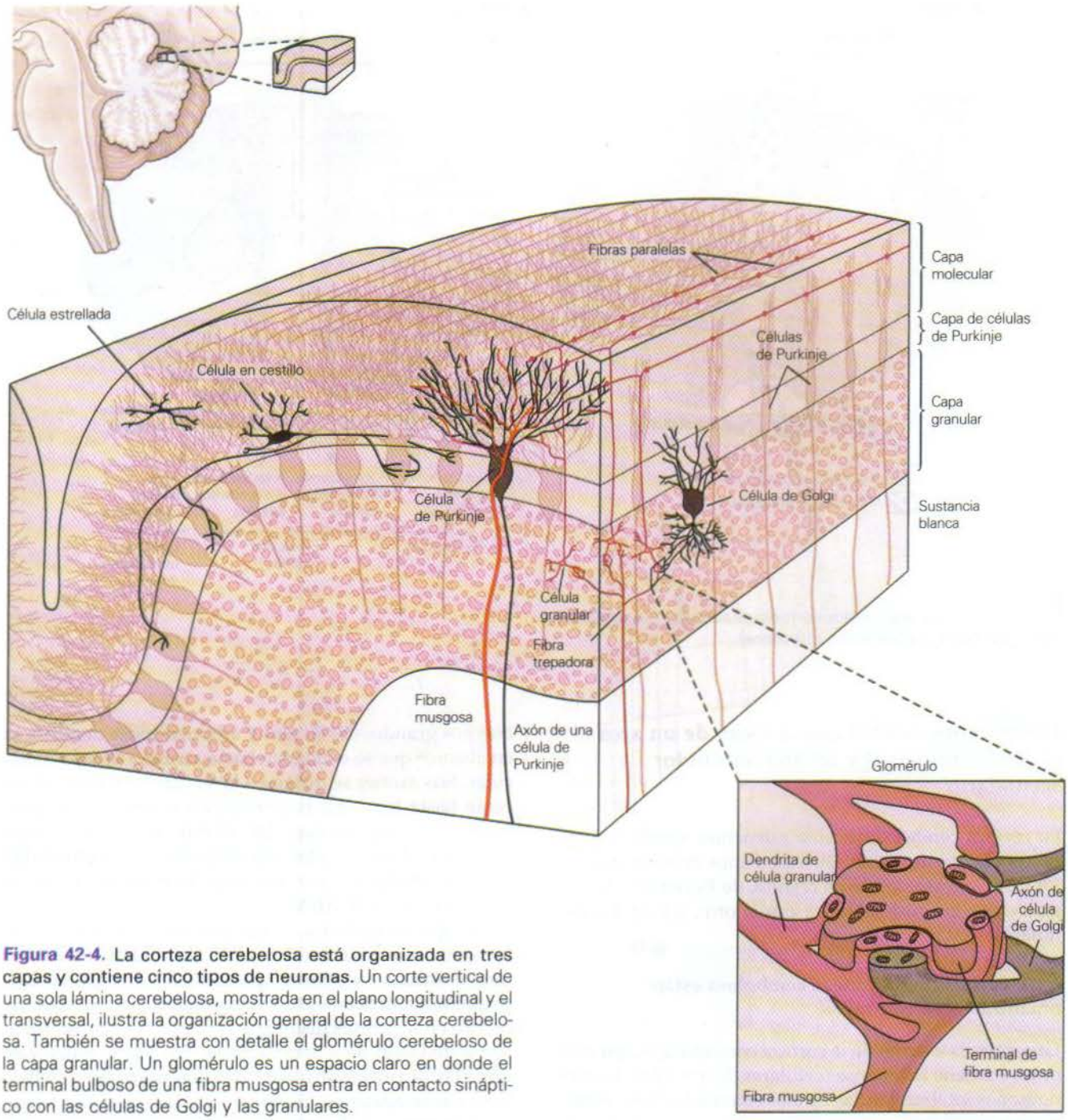


Figura 42-4. La corteza cerebelosa está organizada en tres capas y contiene cinco tipos de neuronas. Un corte vertical de una sola lámina cerebelosa, mostrada en el plano longitudinal y el transversal, ilustra la organización general de la corteza cerebelosa. También se muestra con detalle el glomérulo cerebeloso de la capa granular. Un glomérulo es un espacio claro en donde el terminal bulboso de una fibra musgosa entra en contacto sináptico con las células de Golgi y las granulares.

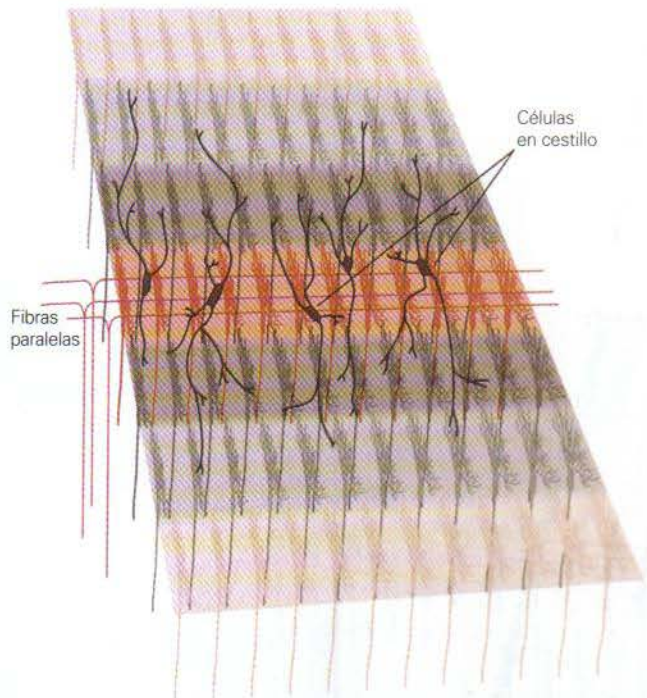


Figura 42-5. Fascículos de fibras paralelas, denominados haces, discurren transversalmente y excitan las dendritas de las células de Purkinje y de las células en cestillo. Las células en cestillo inhiben a continuación las células de Purkinje que flanquean el haz de fibras paralelas.

pos de fibras establecen sinapsis excitadoras con las neuronas cerebelosas, pero terminan de forma diferente en la corteza cerebelosa y producen diferentes patrones de activación en las neuronas de Purkinje.

Las *fibras musgosas* se originan en los núcleos de la médula espinal y el tronco encefálico, y llevan información sensitiva de la periferia, así como información de la corteza cerebral. Terminan en sinapsis excitadoras en las dendritas de las células granulares de la capa granular (Fig. 42-4). Los axones de las células granulares (las fibras paralelas) recorren grandes distancias (hasta un tercio de la anchura del hemisferio cerebeloso) a lo largo del eje mayor de las láminas cerebelosas en la capa molecular, excitando de esta forma un gran número de neuronas de Purkinje en el mismo plano transversal (Fig. 42-5). En los seres humanos, cada célula de Purkinje recibe información de hasta un millón de células granulares, de las que cada una recoge información de muchas fibras musgosas.

Las *fibras trepadoras* se originan en el núcleo de la oliva inferior y transportan información somatosensitiva, visual o de la corteza cerebral. Las fibras trepadoras se llaman así porque se enrollan alrededor de los cuerpos celulares y las dendritas proximales de las neuronas de Purkinje como una enredadera en un árbol, estableciendo numerosos contactos sinápticos. Cada neurona de Purkinje recibe información sináptica de una sola fibra trepadora, mientras que cada fibra entra en contacto con 1 a 10 neuronas de Purkinje. Los terminales de las fibras trepadoras en la corteza cerebelosa están dispuestos topográficamente; los axones de grupos de neuronas de la oliva terminan en finas bandas parasagitales que se extienden a través de varias láminas. A su vez, las neuronas de Purkinje dentro de cada banda envían prolongaciones a grupos comunes de neuronas nucleares profundas. Este grado importante de conexiones específicas del sistema de fibras trepadoras contrasta notablemente con la convergencia y la divergencia masivas de las fibras musgosas y paralelas.

El circuito básico del cerebelo aparece ilustrado en la Figura 42-6, que muestra las conexiones excitadoras e inhibidoras entre diferentes tipos celulares. En la Figura 42-7 se muestra la geometría de las principales conexiones, es decir, de los sistemas de fibras musgosas, paralelas y trepadoras.

Las fibras trepadoras tienen efectos sinápticos particularmente potentes sobre las neuronas de Purkinje. Cada potencial de acción de una fibra trepadora genera una

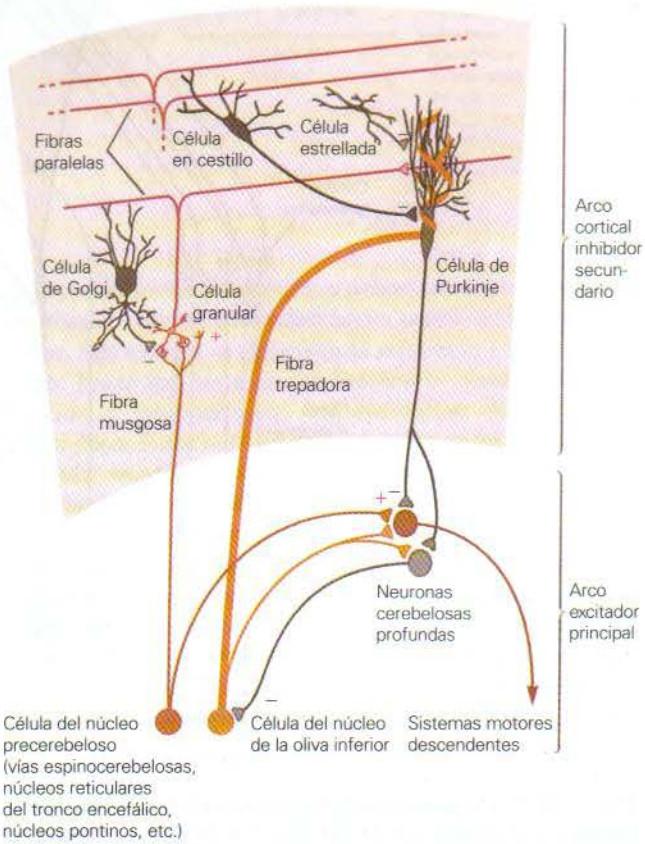


Figura 42-6. Organización sináptica del módulo básico de circuito cerebeloso. Las fibras musgosas y trepadoras transmiten eferencias del cerebelo mediante un arco excitador principal que pasa por los núcleos profundos. Este arco está regulado por otro inhibidor secundario que pasa a través de la corteza cerebelosa. Esta imagen muestra las conexiones excitadoras (+) e inhibidoras (–) entre los distintos tipos celulares. Las Figuras 42-4, 42-5 y 42-7 muestran la geometría de la divergencia y convergencia de estas conexiones básicas.

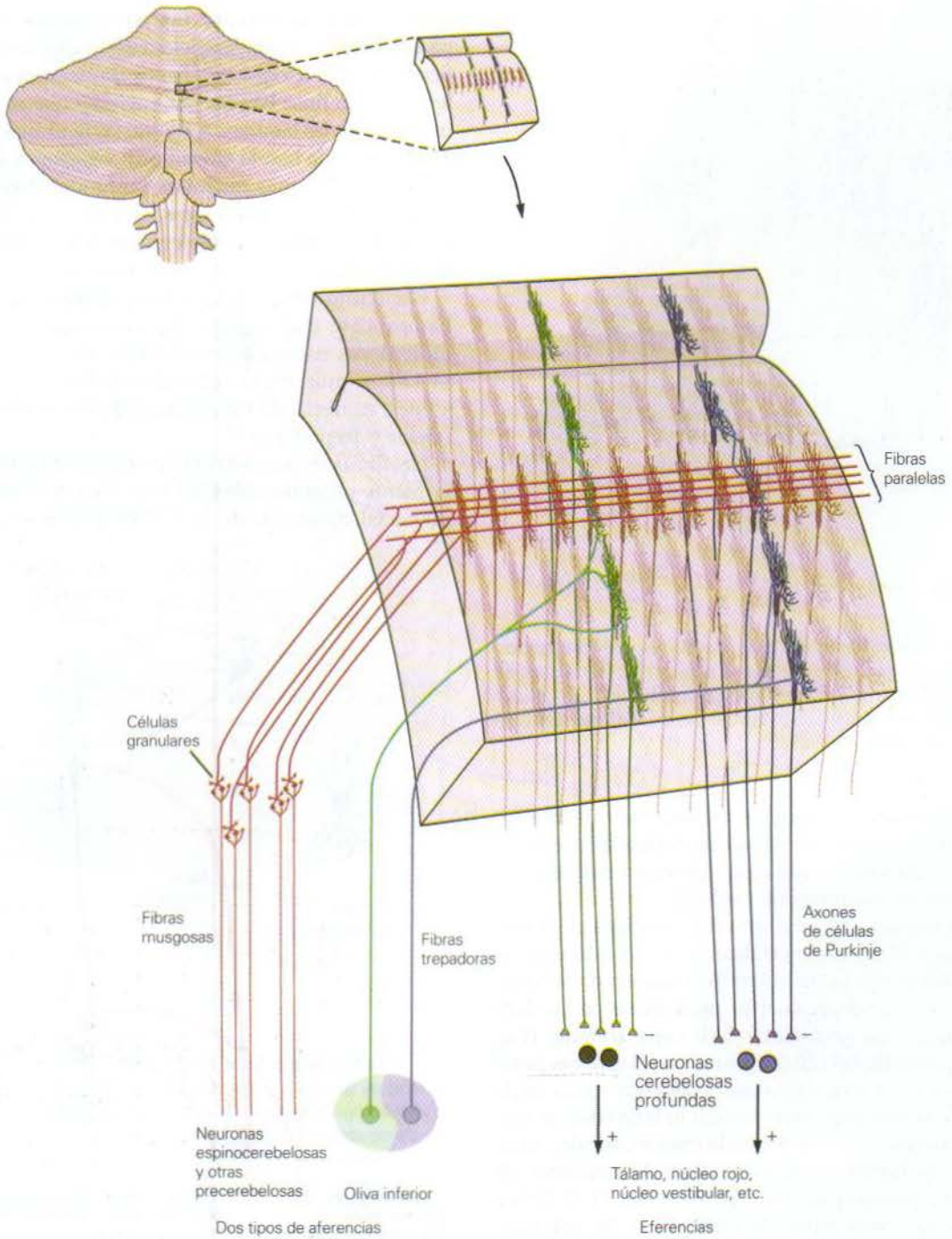


Figura 42-7. La geometría del sistema de fibras musgosas y paralelas contrasta con la del sistema de fibras trepadoras. Las fibras musgosas excitan las células granulares, cuyas fibras paralelas se ramifican transversalmente para excitar cientos de células de Purkinje a varios milímetros del punto de ramificación, tanto en dirección central como lateral. En contraste con ello, las fibras trepadoras se ramifican en la dirección sagital para excitar unas 10 células de Purkinje, por delante y por detrás del punto de ramificación. Las conexiones transversales de las fibras paralelas y las sagitales de las fibras trepadoras forman de esta manera una matriz ortogonal.

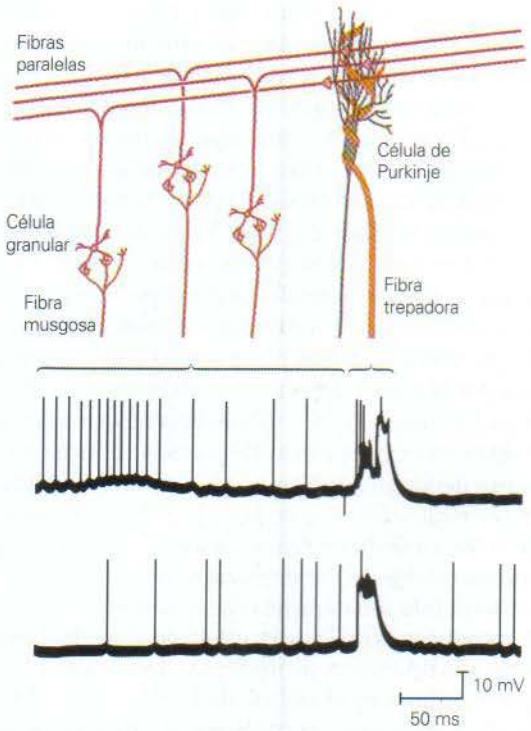


Figura 42-8. Picos sencillos y complejos registrados en las células de Purkinje del cerebelo. Los picos complejos (horquilla de la derecha) son evocados por sinapsis de fibras trepadoras, mientras que los sencillos (horquilla de la izquierda) lo son por señales transmitidas por fibras musgosas. (Según Martínez y cols., 1971.)

prolongada conductancia de calcio, sensible al voltaje, en el soma y las dendritas de la célula de Purkinje postsináptica. Esto origina una prolongada despolarización que produce un *pico complejo:* un pico inicial de gran amplitud seguido de un estallido de gran frecuencia de potenciales de acción de menor amplitud. En contraste con ello, las fibras paralelas producen un breve potencial postsináptico excitador que genera un único potencial de acción, o *pico sencillo* (Fig. 42-8). En consecuencia, es necesaria la suma espacial y temporal de las señales procedentes de varias fibras paralelas antes de que la célula de Purkinje se active.

La actividad de las neuronas de Purkinje es inhibida por las interneuronas estrelladas, en cestillo y de Golgi. Los cortos axones de las células estrelladas entran en contacto con las dendritas vecinas de las células de Purkinje, y los largos axones de las células en cestillo discurren perpendicularmente a las fibras paralelas y establece sinapsis con las neuronas de Purkinje por delante y por detrás del haz de fibras paralelas (Fig. 42-4). Las células estrelladas y en cestillo son facilitadas por las fibras paralelas. Esta disposición, es decir, la facilitación de un grupo central de neuronas y la inhibición de las células adyacentes por una aferencia local, recuerda al antagonismo alrededor del centro en las vías visuales y somatosensitivas.

La célula de Golgi tiene un árbol dendrítico muy elaborado en la capa molecular suprayacente. Los terminales GABAérgicos de las células de Golgi establecen sinapsis axodendríticas con las células granulares en los glomérulos (Fig. 42-4). La activación de las células de Golgi, iniciada por la activación en las fibras paralelas, suprime la excitación de la fibra musgosa de las células granulares y de esta forma tiende a acortar la duración de las descargas en las fibras paralelas.

Las fibras musgosas y trepadoras codifican la información periférica y descendente de forma diferente

Las fibras musgosas y trepadoras responden de forma muy diferente a la estimulación sensitiva y durante la actividad motora. La actividad espontánea de las fibras musgosas produce una corriente constante de picos sencillos en las células de Purkinje. Los estímulos somatosensitivos, vestibulares y sensitivos de otro tipo cambian la frecuencia de los picos sencillos, que puede llegar a ser de varios cientos por segundo. Los movimientos volun-

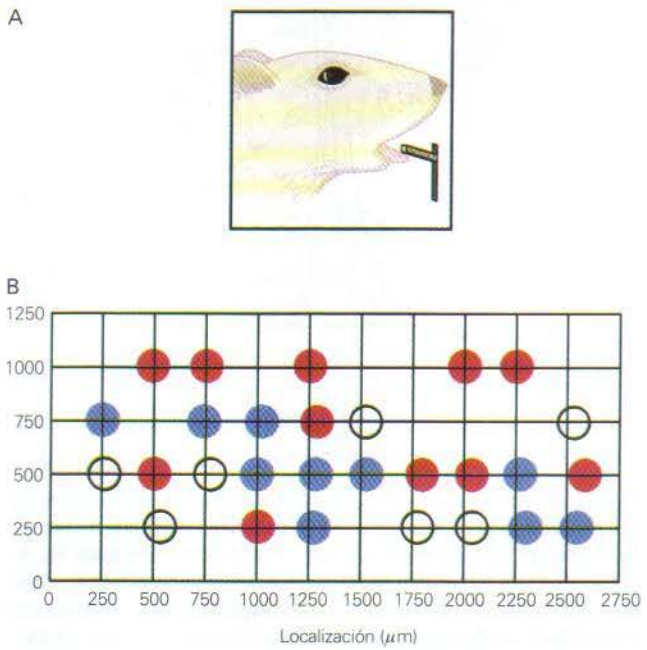


Figura 42-9. Sincronización de picos complejos en las neuronas de Purkinje. (Según Welsh y cols., 1995. Nature 374:453-457.)

A. Una rata lamiendo en una prueba.

B. La rejilla representa las localizaciones espaciales de 29 células de Purkinje en las que se registraron picos complejos mientras la rata estaba lamiendo. Las células en **rojo** se activaron de forma sincrónica en un momento determinado; las **azules** lo hicieron también de forma sincrónica en otro momento; las células representadas por círculos blancos no estaban sincronizadas. Los picos complejos sincrónicos se presentaban en las células de Purkinje vecinas incluso después de haber seccionado los nervios periféricos en la cara, lo que sugiere que la activación sincronizada tenía un origen central.

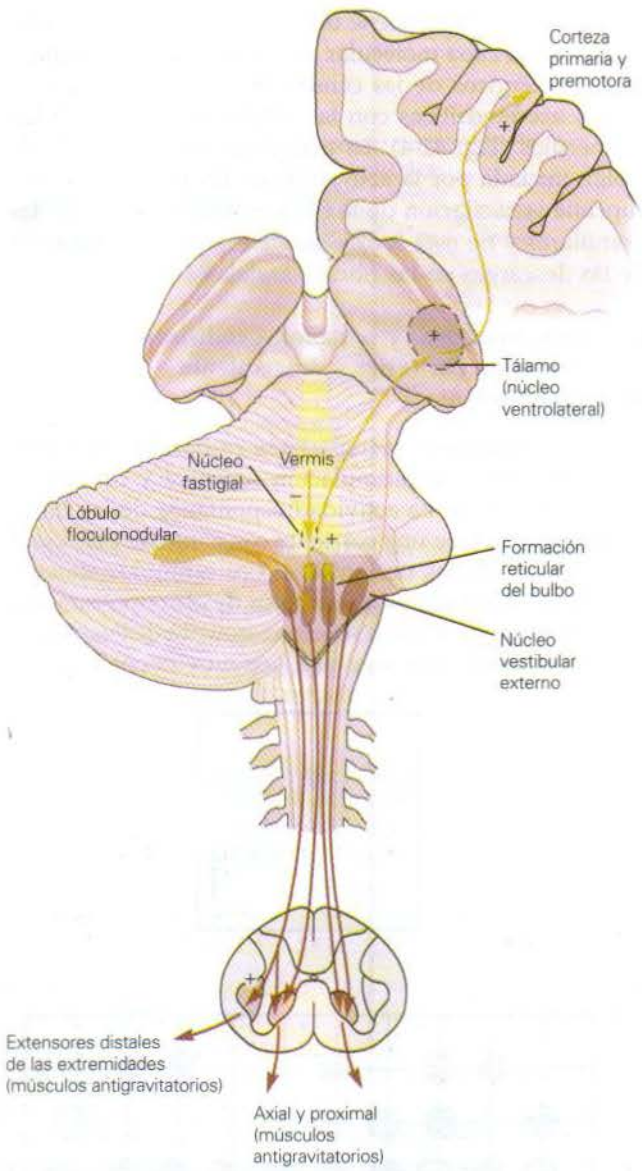


Figura 42-10. El lóbulo floculonodular y el vermis controlan los músculos proximales y los extensores distales de las extremidades. El vestibulocerebelo (lóbulo floculonodular) recibe aferencias del laberinto vestibular y envía prolongaciones directas a los núcleos vestibulares. (Las conexiones oculomotoras de los núcleos vestibulares han sido omitidas por razones de claridad). El vermis recibe aferencias del cuello y el tronco, el laberinto vestibular, la retina y los músculos extraoculares. Sus eferencias van dirigidas a los sistemas descendentes ventromediales tanto del tronco encefálico (principalmente los fascículos reticuloespinal y vestibuloespinal) como de la corteza (fibras corticoespinales que actúan sobre las neuronas motoras mediales).

tarios de los ojos o las extremidades también se asocian con un cambio importante de la frecuencia. Por lo tanto, la frecuencia de los picos sencillos puede codificar fácilmente la magnitud y la duración de los estímulos periféricos o de los comportamientos generados por la vía central.

En contraste con ello, las fibras trepadoras se activan de forma espontánea a ritmos muy bajos, y estos ritmos espontáneos sólo cambian ligeramente mediante estímulos sensitivos o durante el movimiento activo. La frecuencia de los picos complejos en las células de Purkinje rara vez supera 1 a 3 por segundo. Estas bajas frecuencias no pueden transportar por sí mismas una información importante sobre la magnitud de los estímulos o el comportamiento naturales.

¿Qué podría ser codificado por los picos complejos? Una posibilidad es que podrían enviar señales sobre el momento en que se producen los fenómenos periféricos o actuar como desencadenantes funcionales. Rodolfo Llinás ha sugerido que una forma de señal temporal podría ser proporcionada por la activación sincrónica de múltiples células de Purkinje. Las neuronas del núcleo de la oliva inferior a menudo están conectadas electrotónicamente entre sí mediante sinapsis dendrodendríticas, y por ello pueden activarse de forma sincrónica. Estas aferencias sincrónicas de las neuronas de la oliva a las fibras trepadoras genera picos complejos en muchas células de Purkinje casi al mismo tiempo.

Es interesante señalar que el acoplamiento electrotónico de las neuronas de la oliva está bajo el control eferente de fibras GABAérgicas procedentes de núcleos cerebelosos que terminan en el núcleo de la oliva (Fig. 42-6). Por medio de la desconexión funcional de algunas neuronas de la oliva mediante su inhibición, el sistema nervioso podría estar seleccionando un grupo específico de neuronas de Purkinje para su activación sincrónica. Esta idea está apoyada por registros celulares en los que diferentes patrones de descarga sincrónica en diversos conjuntos de neuronas de Purkinje están correlacionados con diferentes fases de un comportamiento natural (Fig. 42-9). Por ello, aunque la divergencia de las fibras trepadoras es pequeña, la sincronización de las aferencias puede permitir a grupos de neuronas postsinápticas con diferentes aferencias actuar en cooperación.

La actividad de la fibra trepadora produce efectos de larga duración sobre la eficacia sináptica de las fibras paralelas

Pese a la baja frecuencia de su descarga, las fibras trepadoras pueden alterar la del cerebelo mediante la regulación del efecto sináptico de las aferencias de las fibras paralelas a las células de Purkinje de dos maneras. En primer lugar, los potenciales de acción de las fibras trepadoras reducen ligeramente la intensidad de las aferencias desde las fibras paralelas a la célula de Purkinje. Así, las lesiones experimentales o el enfriamiento localizado, también experimental, del núcleo de la oliva inferior inducen un gran aumento de la frecuencia de picos sencillos generados en las células de Purkinje por las fibras paralelas.

En segundo lugar, la actividad de las fibras trepadoras puede inducir una *depresión selectiva a largo plazo* de la intensidad sináptica de las fibras paralelas que se activan a la vez. La depresión a largo plazo ha sido analizada en cortes de cerebelo en los que podían registrarse intracelu-

larmente las respuestas de la célula de Purkinje a la estimulación coincidente de las fibras trepadoras y paralelas. Masao Ito y sus colaboradores observaron que la estimulación simultánea de las fibras trepadoras y de un conjunto de fibras paralelas deprime el efecto de la estimulación posterior de las mismas fibras paralelas, pero no tiene efecto alguno sobre la de otro conjunto de estas fibras. Para que esta depresión se produzca es preciso, sin embargo, que el pico sencillo de la fibra paralela se presente durante los 100 a 200 ms siguientes al pico complejo de la fibra trepadora.

La depresión resultante puede durar minutos u horas, y depende de forma muy precisa de la despolarización prolongada y el gran flujo de entrada de calcio producido por la fibra trepadora en las dendritas de la célula de Purkinje. Este efecto a largo plazo de la fibra trepadora sobre la transmisión de las señales de la fibra musgosa, la célula granular y la fibra paralela a través de la célula de Purkinje puede ser importante para la función desempeñada por el cerebelo en el aprendizaje motor.

El vestibulocerebelo regula el equilibrio y los movimientos del ojo

El vestibulocerebelo (lóbulo floculonodular) recibe información de los conductos semicirculares y los órganos otolíticos, que son sensibles al movimiento de la cabeza y a su posición en relación con la gravedad (Capítulo 40). Las fibras musgosas que terminan en la corteza vestibulocerebelosa surgen de neuronas de los núcleos vestibulares. La corteza vestibulocerebelosa también recibe información visual a través de las fibras musgosas procedentes de los tubérculos cuadrigéminos superiores y la corteza estriada, esta última con relevos en los núcleos pontinos.

Las neuronas de Purkinje del vestibulocerebelo inhiben las neuronas de los núcleos vestibulares internos y externos. A través del núcleo lateral regulan los fascículos vestibuloespinales externo e interno, que controlan sobre todo los músculos axiales y los extensores de las extremidades, con lo que aseguran el equilibrio en posición erecta y durante la marcha (Fig. 42-10). La proyección inhibidora al núcleo vestibular interno controla los movimientos del ojo y coordina los de la cabeza y los ojos a través del fascículo longitudinal interno (Capítulo 41).

La interrupción de estas prolongaciones por lesiones o enfermedades anula la capacidad del individuo para utilizar la información vestibular en el control de los movimientos del ojo durante las rotaciones de la cabeza, y los movimientos del cuerpo y las extremidades en posición erecta y durante la marcha. Los pacientes tienen dificultad para mantener el equilibrio, que intentan compensar separando ampliamente los pies cuando están de pie o andando, con el fin de aumentar su base de apoyo. Mueven sus piernas de forma irregular y a menudo se caen, tanto si tienen los ojos cerrados como abiertos. En cambio, esos pacientes no tienen ninguna dificultad para mover los brazos o las piernas con precisión cuando están tumbados o cuando tienen sujeto el cuerpo y la cabeza. Esta prueba indica que la dificultad primordial radica en el empleo de las señales vestibulares para estar de pie y para andar, pero no en el control de las extremidades para ejecutar todos los movimientos.

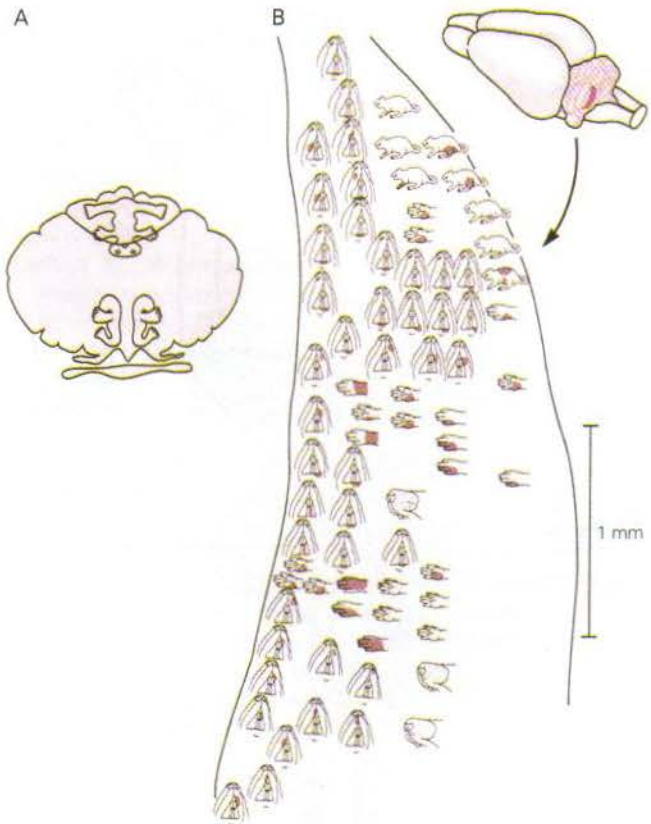


Figura 42-11. El espinocerebelo contiene dos mapas nerviosos somatotópicos del cuerpo.

A. Hay dos regiones en la superficie cerebelosa que contienen mapas somatotópicos de todo el cuerpo. En ambos mapas, la cabeza y el tronco están localizados en el vermis, que también recibe aferencias de receptores vestibulares, visuales y auditivos. Las representaciones de las extremidades están localizadas a ambos lados de la línea media, en la parte intermedia de los hemisferios cerebelosos.

B. Los registros de los campos receptores de las células granulares de la corteza cerebelosa de la rata revelan múltiples representaciones de las mismas partes del cuerpo en diferentes localizaciones, una disposición conocida como *somatotopia fracturada*. Los campos receptores de las células granulares individuales están indicados por las **áreas rojas** en distintas partes del cuerpo. (Adaptado de Shambes y cols., 1978.)

El espinocerebelo regula los movimientos del cuerpo y las extremidades

La información somatosensitiva alcanza el espinocerebelo a través de vías directas e indirectas formadas por fibras musgosas

Las aferencias cerebelosas procedentes de la médula espinal, principalmente de los receptores somatosensiti-

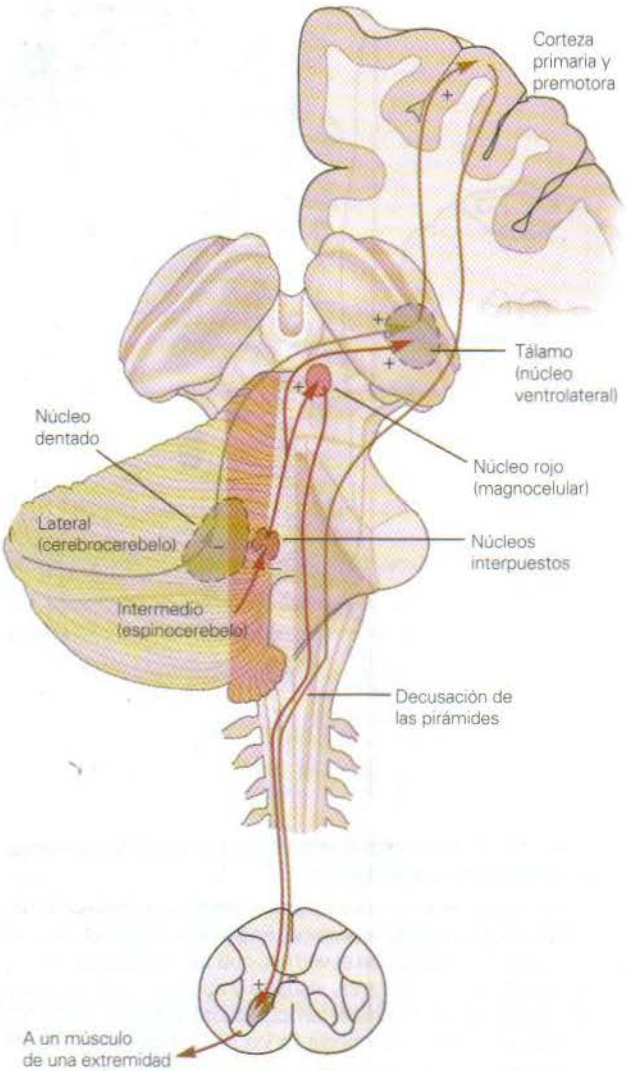


Figura 42-12. Neuronas de las partes intermedia y lateral del hemisferio cerebeloso envían prolongaciones al núcleo rojo y la corteza motora contralaterales. La zona intermedia (espinocerebelo) recibe información sensitiva de las extremidades y controla los sistemas descendentes dorsolaterales (fascículos rubroespinal y corticoespinal) actuando sobre las extremidades del mismo lado. Hay una proyección aislada del núcleo del fastigio al núcleo ventrolateral del tálamo y la corteza motora primaria. La zona lateral (cerebrocerebelo) recibe información cortical a través de los núcleos pontinos e influye en las cortezas motora y premotora a través del núcleo ventrolateral del tálamo.

vos, van a parar exclusivamente al espinocerebelo (véase la Fig. 42-3). La información somatosensitiva es transmitida a éste a través de varias vías directas e indirectas.

Las vías directas proceden de interneuronas de la sustancia gris de la médula y terminan en forma de fibras musgosas en el vermis o la corteza intermedia. Dos vías importantes corresponden a los fascículos espinocerebelosos ventral y dorsal. Estas vías, procedentes de las interneuronas medulares, proporcionan al cerebelo información somatosensitiva de las piernas, sobre todo de los propriorreceptores de los músculos y las articulaciones, e información sobre las órdenes descendentes que llegan a las interneuronas.

Los registros de las neuronas de los tractos espinocerebelosos dorsal y ventral de gatos descerebrados que andan sobre una banda continua muestran que ambos sistemas están modulados de forma rítmica y en fase con el ciclo del paso. Sin embargo, cuando se cortan las raíces dorsales y se impide con ello que las neuronas espinales reciban excitaciones periféricas dependientes de la fase, las neuronas espinocerebelosas dorsales quedan en silencio, mientras que las ventrales siguen siendo moduladas. Este hallazgo demuestra que el tracto ventral transporta información generada internamente sobre el ritmo locomotor central así como sobre la descarga rítmica de los receptores somatosensoriales, mientras que el tracto dorsal proporciona al cerebelo retroalimentación sensitiva sólo durante la evolución de los movimientos. Otras vías directas proporcionan una información comparable de las extremidades superiores.

Las vías directas de la médula espinal al cerebelo establecen sinapsis en primer lugar con las neuronas de uno de varios núcleos conocidos como *núcleos precerebelosos* situados en la formación reticular del tronco cerebral (el núcleo reticular externo, el reticular del techo de la protuberancia y el reticular paramediano). Esta información proporciona al cerebelo diferentes versiones del estado cambiante del organismo y su medio ambiente, y permite comparaciones entre tales señales. Una monitorización similar de las órdenes de salida es tan importante para la percepción como para el movimiento, ya que las señales sensitivas internas que proceden del movimiento deben ser distinguidas de las señales sensitivas externas del medio ambiente.

El espinocerebelo contiene mapas sensitivos

Los primeros estudios cartográficos del espinocerebelo realizados en los años cuarenta por Edgar Adrian y Ray Snider, revelaron la presencia de dos mapas somatotópicos invertidos. En ambos mapas, la cabeza está representada en la parte posterior del vermis y las representaciones del cuello y el tronco se extienden a ambos lados a lo largo de sus partes dorsal y ventral. Los brazos y las piernas están representados junto al vermis, sobre la corteza intermedia de los hemisferios (Fig. 42-11A). La información visual de los tubérculos cuadrigéminos superiores y la corteza visual se distribuye tanto por la porción vérmica como paravérmica del lóbulo posterior (Fig. 42-3).

Esta cartografía inicial se basaba en los registros de potenciales de superficie, que reflejan las aferencias predominantes y no proporcionan más que una representación aproximada de las conexiones somatotópicas. Estudios más refinados de la corteza cerebelosa, basados en registros de células individuales, revelan que las señales procedentes de un sitio periférico determinado, como una zona local de la piel, divergen a múltiples parches aisla-

dos de células granulares, disposición conocida como *somatotopia fracturada* (Fig. 42-11B).

Estudios anatómicos recientes con primates muestran que los núcleos cerebelosos profundos están también organizados somatotópicamente. Están dispuestos para recibir proyecciones de los dos mapas situados en la superficie dorsal y ventral de las zonas intermedia y lateral de la corteza cerebelosa y envían sus proyecciones al núcleo rojo magnocelular y a la corteza motora primaria a través del tálamo (Fig. 42-12).

El espinocerebelo regula los sistemas motores descendentes del tronco encefálico y la corteza cerebral

Las neuronas de Purkinje del espinocerebelo se proyectan somatotópicamente a diferentes núcleos profundos que controlan diversos componentes de las vías motoras descendentes. Neuronas tanto del lóbulo anterior como posterior del vermis envían prolongaciones al núcleo del fastigio, que a su vez lo hace bilateralmente a la formación reticular del tronco encefálico y a los núcleos vestibulares externos. Estas últimas zonas envían proyecciones directamente a la médula espinal (Fig. 42-10). Axones del núcleo fastigial también cruzan al lado contralateral y envían proyecciones a la corteza motora primaria del área que controla los músculos proximales mediante una sinapsis en el núcleo ventrolateral del tálamo (Fig. 42-12). Por lo tanto, la región medial del cerebelo controla principalmente los componentes corticales y del tronco encefálico de los sistemas descendentes mediales. Este control afecta en primer lugar a la cabeza y el cuello, y a partes proximales de las extremidades, más que a la muñeca y los dedos. Por ello, es importante para los movimientos de cara, boca y cuello, y para el control del equilibrio y la postura durante las acciones motoras voluntarias.

Las neuronas de Purkinje de la parte intermedia del hemisferio cerebeloso envían proyecciones al núcleo interpuesto (Fig. 42-12). Algunos axones de este núcleo salen a través del pedúnculo cerebeloso superior y cruzan al lado contralateral para terminar en la parte magnocelular del núcleo rojo, cuyos axones cruzan de nuevo la línea media y descienden a la médula espinal. Otros axones del núcleo interpuesto continúan hacia delante y terminan en el núcleo ventrolateral del tálamo. Esta zona receptora de aferencias del cerebelo (en la zona lateroventral del tálamo) está situada por detrás de la que recibe aferencias de los ganglios basales (los núcleos anteroventrales) y por delante de la que recibe aferencias del sistema sensitivo del lemnisco (núcleo lateroventral posterior) (véase la Fig. 18-5).

Estas neuronas talámicas envían proyecciones a las áreas de control de las extremidades de la corteza motora primaria. Al actuar sobre las neuronas que crean los sistemas rubroespinal y corticoespinal, el cerebelo intermedio centra su acción en los músculos de las extremidades y en la musculatura axial. Como los axones del núcleo interpuesto cruzan al lado contralateral y los fascículos rubroespinal y corticoespinal lo hacen a la inversa (Fig. 42-12), las lesiones cerebelosas pueden afectar a los movimientos de las extremidades del mismo lado.

El espinocerebelo utiliza mecanismos de acción anticipada para regular los movimientos

Como las neuronas nucleares profundas son tónicamente activas y generan potentes potenciales excitadores postsinápticos en sus neuronas efectoras, la lesión del núcleo interpuesto reduce la actividad de las neuronas rubroespinales y corticoespinales mediante su desfacilitación. Esto, a su vez, reduce la excitabilidad de las propias neuronas motoras e induce una reducción del tono muscular (hipotonía cerebelosa). Las lesiones experimentales del núcleo interpuesto también desbaratan la precisión de los movimientos para alcanzar algo, debido al aumento de errores en el ajuste temporal de los componentes de los movimientos y a los errores sistemáticos de la dirección y la extensión, lo que corresponde a un signo clínico conocido como *dismetría* (medida anormal, en griego). Los movimientos articulares están mal coordinados y se conocen como *atáxicos* (desordenados, en griego), de forma que el trayecto de la mano que trata de alcanzar algo no es recto sino que describe una curva. Los intentos de los pacientes de corregir esos movimientos se asocian con nuevos errores, y la mano oscila de forma irregular alrededor de su objetivo, lo que provoca el característico *temblor terminal*. También se observa una alteración en los reflejos miotáticos. Aunque los reflejos tendinosos pueden ser intensos, la pierna tiende a oscilar cuando vuelve a su posición inicial *(reflejos pendulares)*.

¿Son todas estas anomalías el resultado de un fallo en la corrección de los errores del movimiento o en la programación del propio movimiento? La cuestión fue estudiada por Tutis Vilis y Jonathan Hore, quienes enseñaron a monos a mantener un manillar movido por un motor en una posición fija y a resistir las fuerzas perturbadoras que se aplicaban al mismo de forma impredecible. Una vez que un animal había aprendido el ejercicio, Vilis y Hore comparaban su ejecución en circunstancias en las que se habían inactivado de forma reversible los núcleos dentado e interpuesto con una criosonda implantada en ellos.

Cuando un animal normal está intentando mantener su brazo en una posición fija, la aplicación de una fuerza transitoria para extender el codo provoca un reflejo de extensión de corta latencia en el bíceps y el brazo vuelve luego rápidamente y con precisión a su posición inicial. La precisión del movimiento de retorno depende de la contracción del músculo tríceps extensor, que impide al codo excederse en el movimiento. La activación del tríceps se produce poco después de la del bíceps (Fig. 42-13A). En este momento, la perturbación aún extiende el codo y

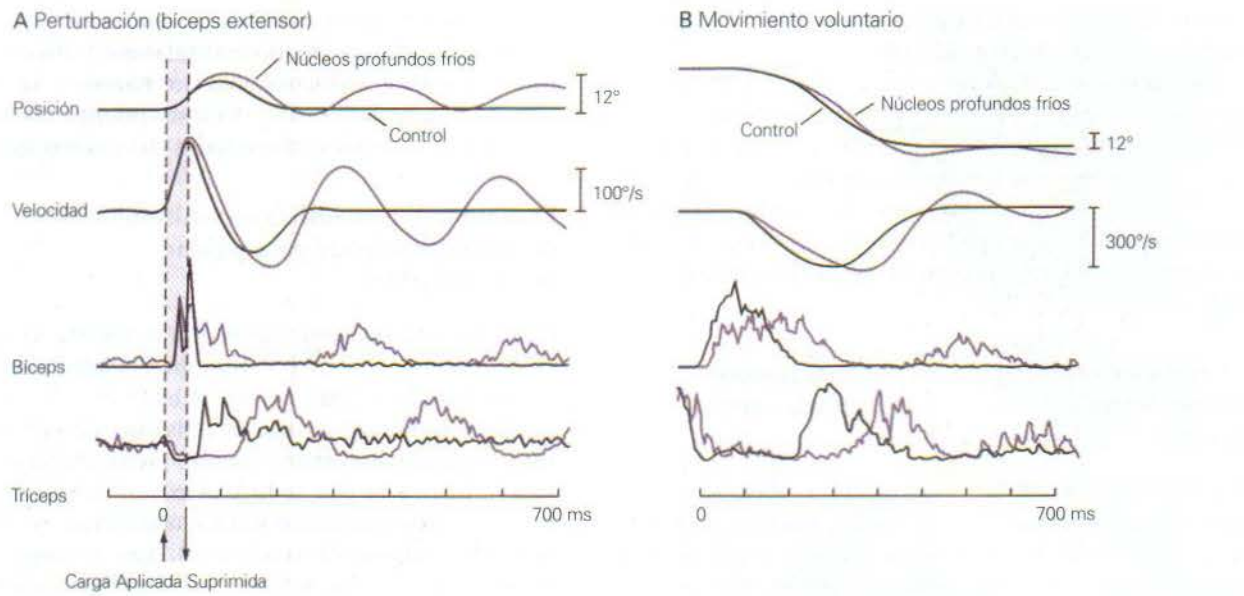


Figura 42-13. La inactivación de los núcleos interpuesto y dentado interrumpe la secuencia de activación agonista y antagonista, perfectamente coordinada en el tiempo, que sigue a las perturbaciones externas durante los movimientos rápidos normales. (Cedido amablemente por Vilis y Hore, 1977.)

A. Los registros muestran posición, velocidad y respuestas electromiográficas de bíceps y tríceps en un mono entrenado, después de desplazar bruscamente el antebrazo sujeto en una posición estacionaria. Antes de la inactivación de los núcleos profundos mediante enfriamiento local, el brazo vuelve a su posición original una vez que se detiene el momento de torsión externo; sólo se reconoce un mínimo exceso en el trazado de posición. Cuando los núcleos están fríos, la extremidad retorna con un notable exceso, y las correcciones secuenciales producen oscilaciones. (Según Vilis y Hore, 1977.)

B. Con la inactivación (por el frío) de los núcleos, la activación del agonista (bíceps) se vuelve más lenta y más prolongada; la activación del antagonista (tríceps), que es necesaria para detener el movimiento en el sitio correcto, se retrasa y se prolonga, de forma que el movimiento inicial sobrepasa su extensión apropiada. Retrasos similares en las fases sucesivas del movimiento producen oscilaciones semejantes al temblor terminal que se observa en los pacientes con lesiones cerebelosas.

contrae el tríceps. Esta contracción del extensor es, por lo tanto, una respuesta anticipadora o de *acción anticipada* y no un reflejo de extensión.

Cuando se inactivan los núcleos dentado e interpuesto mediante enfriamiento, el codo muestra una oscilación pronunciada después de la perturbación, en vez de volver con precisión a su posición inicial. El tríceps ya no es activado durante la fase de contracción inicial, sino sólo después de haber sido extendido, cuando la flexión producida por la contracción del bíceps sobrepasa su objetivo (Fig. 42-13A). Esta contracción retardada del tríceps representa una corrección de *retroacción de* la flexión excesiva en vez de una respuesta anticipadora. Más aún, la fuerza activa del tríceps se superpone ahora al retroceso elástico del miembro y lo extiende en exceso, lo que provoca una nueva respuesta flexora en el bíceps y desencadena otro ciclo de flexión-extensión. Este mismo mecanismo es el que explica las oscilaciones en las convulsiones pendulares de la rodilla que se observan en los seres humanos con enfermedades del cerebelo.

Vilis y Hore también examinaron si ese mismo mecanismo podría explicar el temblor terminal tras el movimiento. Los movimientos rápidos de una sola articulación son acelerados inicialmente por la contracción de un músculo agonista y desacelerados por una contracción del antagonista ajustada apropiadamente en el tiempo (Capítulo 33). Cuando se inactivan mediante enfriamiento los núcleos dentado e interpuesto, la contracción del músculo antagonista se retrasa hasta que el miembro ha sobrepasado su objetivo (Fig. 42-13B). La contracción anticipadora ha sido sustituida por una corrección de retroacción. Esta corrección es en sí misma dismétrica y genera otro error que necesita un nuevo ajuste. Así pues, tanto la respuesta oscilatoria a una perturbación externa como el temblor terminal al final de un movimiento voluntario para alcanzar algo se deben a la falta de control anticipador del movimiento de la extremidad.

La imposibilidad de desaceleración de la extremidad en el momento adecuado refleja una falta de adaptación de las órdenes motoras a la finalidad del movimiento. De forma específica, la secuencia de órdenes musculares no está ajustada de manera correcta a las propiedades inerciales y viscoelásticas de la extremidad. Como vimos en el Capítulo 33, los movimientos de muchas articulaciones de un miembro son más complicados que los de una sola articulación, porque los primeros producen momentos de torsión interactivos que varían con el tiempo en cada articulación. Normalmente aprendemos a anticipar

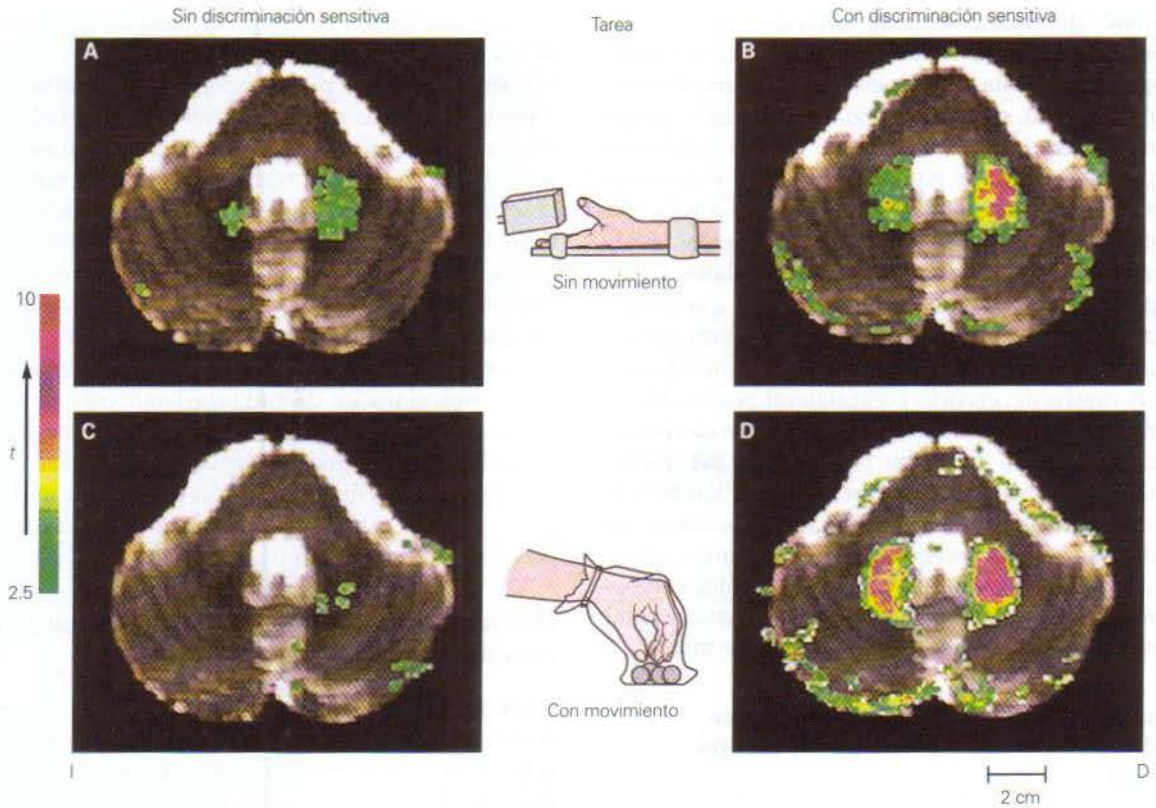


Figura 42-14. La actividad del núcleo dentado es significativamente mayor cuando el sujeto realiza una actividad mental durante el movimiento. Una resonancia magnética funcional (**color**) superpuesta a una imagen anatómica (**gris**) muestra la activación del núcleo dentado durante dos pares de pruebas. En un par, los sujetos experimentaron de forma pasiva el frotamiento de sus dedos con un papel de lija (**A**), y luego se les pidió que discriminaran el grado de aspereza del mismo (**B**). En el otro par se pidió a los que hacían la experiencia que levantaran y soltaran una serie de objetos (**C**), y luego se les pidió que identificaran el objeto sentido en un grupo similar cerca de la otra mano (**D**). (Según Gao JH y cols., 1996. Science 272:545-547.)

esas fuerzas y recalibramos de forma continua la representación interna de nuestras extremidades. Ahora bien, esta habilidad depende del procesamiento cerebeloso de la información propiosensible procedente de la extremidad. La dificultad inherente al control de las interacciones inerciales entre los múltiples segmentos de una extremidad explica la mayor imprecisión de los movimientos multiarticulares en la ataxia cerebelosa.

El cerebrocerebelo interviene en la planificación del movimiento y en la evaluación de la información sensitiva para la acción

Las observaciones clínicas de neurólogos y neurocirujanos sugirieron inicialmente que, como el resto del cerebelo, los hemisferios laterales estaban implicados en primer lugar en la función motora. Sin embargo, estudios recientes de pacientes con lesiones del hemisferio lateral y experimentos en los que se utilizaba el estudio con imagen de un cerebro funcional indican que los hemisferios laterales, es decir, el cerebrocerebelo, también ejercen diversas funciones perceptivas y cognitivas. Además, los hemisferios laterales son mucho mayores en los seres humanos que en los monos, en correspondencia con su intervención en funciones cognitivas superiores.

El cerebrocerebelo forma parte de un circuito de retroalimentación interna de alto nivel que regula los programas motores de la corteza

En contraste con otras regiones del cerebelo, que reciben información sensitiva de manera más directa, los hemisferios laterales no reciben aferencias más que de la corteza cerebral. Esta información cortical se origina principalmente en los núcleos de la protuberancia y se envía a través de los pedúnculos cerebelosos medios al núcleo dentado contralateral, para terminar en forma de fibras musgosas en la corteza lateral del cerebelo.

Las neuronas de Purkinje de la corteza cerebelosa lateral envían prolongaciones al núcleo dentado. La mayoría

de los axones del núcleo dentado salen del cerebelo por el pedúnculo cerebeloso superior, y tienen dos terminaciones principales. Una de ellas está en el tálamo ventrolateral contralateral, en la misma zona que recibe las señales del núcleo interpuesto. Estas células talámicas envían prolongaciones a zonas premotoras y motoras primarias de la corteza cerebral (Fig. 42-12). La segunda terminación principal de las neuronas del núcleo dentado está en el núcleo rojo parvocelular contralateral, que es una parte del núcleo rojo diferente de la que recibe aferencias del núcleo interpuesto. Estas neuronas envían prolongaciones al núcleo de la oliva inferior, que a su vez lo hace de nuevo al cerebelo contralateral por las fibras trepadoras, de manera que forman un circuito de retroalimentación. Además de recibir información del núcleo dentado, las neuronas de la zona parvocelular también la reciben de las áreas premotoras laterales. Basándose en los estudios de imagen cerebral, se ha hecho una curiosa sugerencia, según la cual este circuito premotor-cerebelo-rubrocerebeloso estaría implicado en el ensayo mental de los movimientos y quizá en el aprendizaje motor.

Las lesiones del cerebrocerebelo interrumpen la planificación motora y prolongan el tiempo de reacción

En la primera mitad del siglo XX, Gordon Holmes y Jean Babinski identificaron dos trastornos motores característicos en pacientes con lesiones localizadas del cerebrocerebelo: retrasos variables en el inicio de los movimientos e irregularidades de la coordinación temporal de los componentes del movimiento. Este mismo defecto se ve en los primates con lesiones del núcleo dentado.

Muchos actos motores están constituidos por múltiples componentes, cada uno de los cuales se inicia antes de que esté completo el precedente. Un ejemplo de ello es la *prensión*, por la que la mano adopta la forma del objeto que va a coger antes de hacerlo, durante la fase de transporte. Durante cada componente de un movimiento, los movimientos parciales de cada articulación están coordinados de forma precisa entre sí (véase el Capítulo 33). Las lesiones de la parte lateral del cerebelo alteran la coordinación temporal de los diversos componentes, que parecen realizarse de forma secuencial más que coordinada y sucesiva, defecto conocido como *descomposición del movimiento*. Uno de los pacientes de Holmes, con una lesión del hemisferio cerebeloso derecho, decía que ¡los movimientos de mi brazo izquierdo se ejecutan de forma subconsciente, pero tengo que pensar cada movimiento que hago con el brazo derecho. Me quedo parado durante un giro y tengo que pensar antes de empezar de nuevo¡ En los seres humanos y en los primates, las lesiones del núcleo dentado en particular trastornan la coordinación de los componentes distal y proximal de los movimientos prensiles, y el uso independiente de los dedos en las tareas de manipulación.

Estos aumentos del tiempo de reacción y las anomalías de las trayectorias de la mano sugieren que el cerebrocerebelo interviene en la planificación y la programación de los movimientos de la mano. Los patrones de actividad de las neuronas individuales del núcleo dentado en los primates apoyan esta idea. Los registros realizados con primates muestran que las neuronas del núcleo dentado se activan unos 100 ms antes de que comience el movimiento. Esta activación se produce antes que la de las neuronas de la corteza motora primaria o la de los núcleos interpuestos, que están implicados más directamente en la ejecución del movimiento propiamente dicho. Hore y sus colaboradores inactivaron el núcleo dentado mediante enfriamiento localizado. La inactivación de la eferencia precoz del núcleo dentado retardó el inicio de las descargas en la corteza motora primaria, lo que a su vez retrasó el inicio del movimiento. Como éste acabó por iniciarse, el núcleo dentado no es absolutamente necesario para su inicio.

El cerebrocerebelo también desempeña funciones puramente cognitivas

Cuando los pacientes con lesiones cerebelosas intentan realizar movimientos regulares de golpeteo con las manos o los dedos, el ritmo es irregular y los movimientos tienen una duración y una fuerza variables. Richard Ivry y Steven Keele fueron los primeros en tratar de determinar si este defecto era el resultado de un déficit motor o de un fallo más fundamental de la coordinación de fenómenos seriados. Basándose en un modelo teórico de cómo se generan esos movimientos de golpeteo, Ivry y Keele observaron que las lesiones del cerebelo medial no interferían más que con la ejecución precisa de la respuesta, mientras que las de la parte lateral del cerebelo lo hacían con la coordinación temporal de los fenómenos seriados. Este defecto de ajuste temporal no estaba limitado a fenómenos motores, sino que también afectaba a la capacidad del paciente para juzgar el tiempo transcurrido en tareas puramente mentales o cognitivas, como la capacidad para distinguir si un tono era más largo o más corto que otro, o si la velocidad de un objeto en movimiento era mayor o menor que la de otro.

Esta demostración de que el cerebelo es el responsable de una computación cognitiva con independencia de la ejecución motora impulsó a otros investigadores a estudiar funciones puramente cognitivas del cerebelo. Steve Petersen, Julie Fiez y Marcus Raichle utilizaron la tomografía de emisión de positrones para estudiar la actividad del cerebro en personas durante la lectura en silencio, la lectura en voz alta y el habla. Como se esperaba, las áreas de la corteza cerebral que están implicadas en el control de los movimientos de la boca eran más activas cuando se leía en voz alta que cuando se hacía para sí. La actividad cerebral durante la generación del lenguaje se evaluó utilizando una tarea de asociación verbal en la que los sujetos tenían que identificar las acciones corres-

pondientes a ciertos nombres (p. ej., una persona podía responder con un «ladrido» si veía la palabra «perro»). Comparada con la actividad cerebral asociada con la lectura en voz alta, la generación verbal producía un aumento esperado de la actividad del lóbulo frontal izquierdo, correspondiente al área de Broca (véase el Capítulo 59), así como un pronunciado aumento dentro del cerebelo lateral derecho. Una nueva prueba de que el cerebelo desempeña funciones cognitivas independientes de las motoras proviene de la observación de que un paciente con una lesión del cerebelo derecho (bloqueo de la arteria cerebelosa posteroinferior) no era capaz de aprender una tarea de asociación de palabras.

Los datos de la resonancia magnética funcional han proporcionado pruebas de la función del cerebelo lateral en otras actividades cognitivas. Por ejemplo, Peter Strick y sus colaboradores demostraron que la resolución de un rompecabezas implica mayor actividad en el núcleo dentado y el cerebelo lateral que la simple tarea motora de mover las piezas sobre el tablero. Es interesante señalar que el área activada en el núcleo dentado corresponde a la que recibe información de la parte de la corteza (área 46) implicada en la memoria activa (Capítulo 62). Otro ejemplo en el que pudo separarse la actividad cognitiva de la estimulación sensitiva o el movimiento se muestra en la Figura 42-14. La actividad del núcleo dentado aumentaba de forma llamativa cuando se pedía a las personas del experimento que evaluaran conscientemente una información sensitiva.

Por lo tanto, el núcleo dentado parece ser particularmente importante en la adquisición y el procesamiento de información sensitiva para tareas que requieren juicios espaciales y temporales complejos, que son esenciales para programar acciones motoras complejas y secuencias de movimientos. Sin embargo, aún está por determinar la contribución específica del cerebrocerebelo a la discriminación sensitiva.

El cerebelo participa en el aprendizaje motor

Basándose en un modelo matemático de la función cerebelosa, David Marr y James Albus sugirieron, a principios de los años 70 y de forma independiente, que los circuitos corticales del cerebelo podían utilizarse en tareas de aprendizaje motor. De forma específica, señalaron que la información transmitida por la fibra trepadora a las neuronas de Purkinje modifica la respuesta de éstas a la información transmitida por las fibras musgosas y además durante un período prolongado. Las pruebas experimentales expuestas anteriormente en este mismo capítulo apoyan esta idea: la fibra trepadora debilita la sinapsis entre la fibra paralela y la célula de Purkinje en un proceso denominado depresión a largo plazo.

De acuerdo con las teorías de Marr y Albus, la modificación de la intensidad de ciertas sinapsis entre fibras paralelas y células de Purkinje seleccionaría células de Purkinje específicas para programar o corregir movimientos del ojo o de los miembros. Durante un movimiento, las fibras trepadoras proporcionarían una señal de error que deprimiría las fibras paralelas que estuvieran activas al mismo tiempo y permitiría la formación de movimientos «correctos» (sin ningún error). Con movimientos sucesivos, los efectos de la información de la fibra paralela asociados a una orden central defectuosa serían suprimidos progresivamente y con el tiempo surgiría un patrón de actividad más apropiado. De acuerdo con esta idea, las fibras trepadoras detectan diferencias entre la información sensitiva esperada y real en vez de supervisar sencillamente la información aferente. También, como se expondra más adelante, el aprendizaje motor tras una lesión cerebelosa a menudo está alterado. Aún no está claro, sin embargo, si las fibras trepadoras también puede producir, en condiciones naturales, cambios apropiados y específicos a largo plazo en la activación de la fibra paralela exigida por la teoría.

Los estudios iniciales de Masao Ito y sus colaboradores se centraron en el reflejo vestibuloocular, que es una respuesta coordinada que mantiene los ojos sobre un objetivo fijo cuando se gira la cabeza (Capítulo 39). En este reflejo de latencia corta, el movimiento de la cabeza en una dirección es percibido por el laberinto vestibular, que inicia movimientos del ojo en la dirección opuesta a fin de mantener la imagen en la misma posición en la retina. Cuando los seres humanos o los animales de experimentación utilizan gafas prismáticas que invierten los campos visuales izquierdo y derecho, el reflejo vestibuloocular se adapta mal al principio porque acentúa el movimiento del campo visual sobre la retina en vez de estabilizarlo. Sin embargo, una vez que se han llevado las gafas de forma continua durante varios días, la dirección del reflejo se reduce progresivamente y acaba por invertir su dirección. Esta adaptación puede ser bloqueada mediante lesiones del vestibulocerebelo en animales de experimentación, lo que indica que el cerebelo interviene de manera importante en la mediación de esta forma de aprendizaje.

El control de los movimientos de las extremidades también se adapta cuando una persona lleva prismas durante un período prolongado. Un ejemplo llamativo es el ajuste de la coordinación entre ojo y mano en el lanzamiento de dardos. Cuando se lanzan dardos, normalmente se fija la diana visualmente, y la dirección del envío se ajusta a la dirección de la mirada. Cuando se llevan prismas que cambian la dirección de la luz hacia un lado, el primer dardo enviado en la dirección de la mirada falla la diana hacia un lado, de manera proporcional a las dioptrías del prisma (la cantidad de luz desviada por el prisma). Los prismas exigen pues, a las personas que los emplean, que desvíen su mirada hacia el lado opuesto, a lo largo del trayecto refractado de la luz, si quieren apuntar a la diana. Según se repite el envío de dardos hacia la diana percibida, las personas del experi-

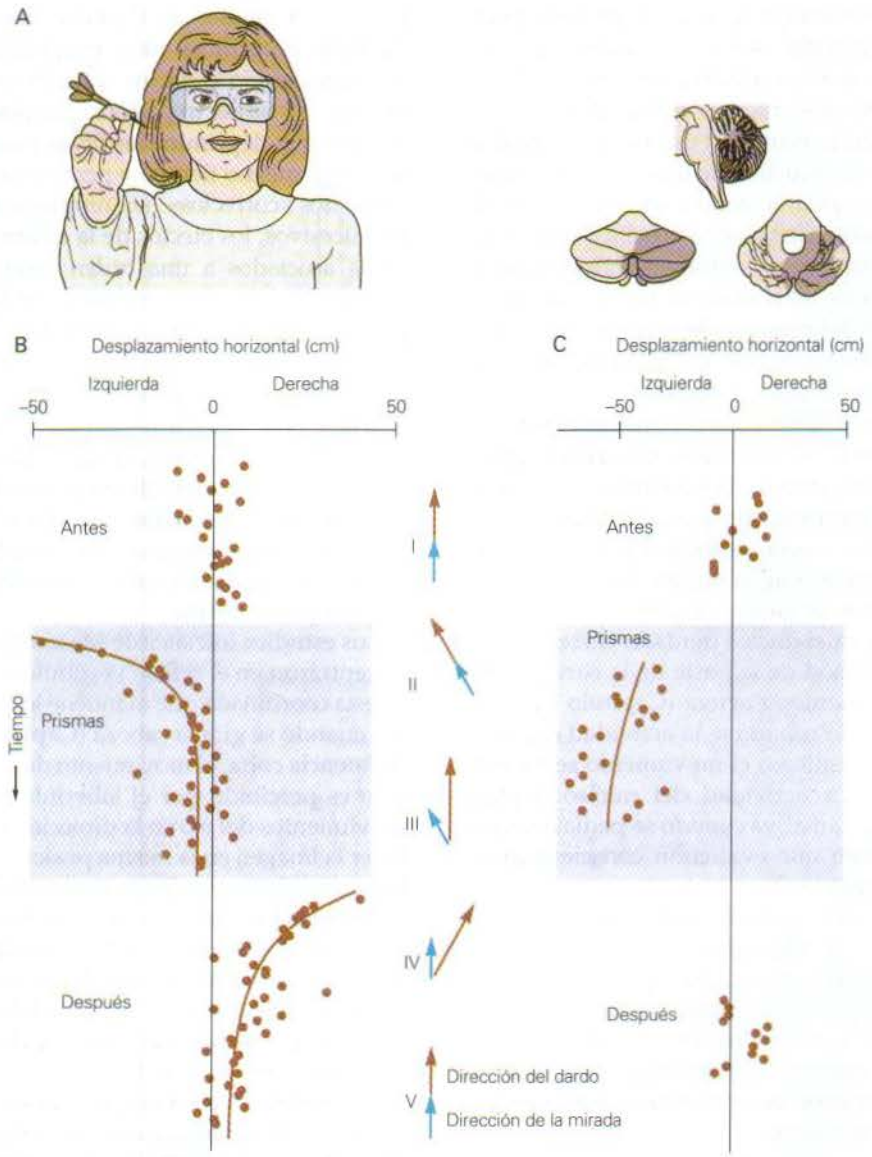


Figura 42-15. Reajuste de la coordinación entre el ojo y la mano durante la adaptación a unas gafas prismáticas. (Adaptado de Martin y cols., 1996a y 1996b.)

A. Los prismas con desplazamiento lateral desvían la trayectoria óptica hacia la derecha de la persona explorada. Ésta mira a la izquierda a lo largo del trayecto desviado de la luz para ver la diana situada directamente enfrente. Su mano se mantiene en posición, dispuesta a lanzar un dardo a la diana situada frente a ella.

B. Cuando se llevan los prismas (mirada desviada a la izquierda), el primer dardo es enviado a la izquierda del centro: la mano arroja el dardo hacia donde sus ojos están viendo la diana. Después, los dardos se van dirigiendo hacia la derecha, alejándose de donde están mirando los ojos. Los datos obtenidos durante y después del uso de los prismas han sido ajustados mediante curvas exponenciales. La dirección de la mirada y del dardo lanzado están indicados por las **flechas** de la derecha. La dirección inferida de la mirada (ojo y cabeza) considera que el sujeto está mirando hacia la diana. Los **números romanos** al lado de las flechas indican tiempos sucesivos durante el experimento de adaptación del prisma. **I.** Antes de ponerse los prismas, cuando la mirada está dirigida hacia la diana y el lanzamiento se realiza igualmente hacia la diana. **II.** Inmediatamente después de ponerse los prismas, cuando la mirada sigue el rayo de luz inclinado lejos de la diana y el dardo es enviado en la dirección de la mirada, lejos de la diana. **III.** Aún con los prismas puestos y tras la adaptación a ellos, cuando la mirada está dirigida a lo largo del rayo de luz inclinado lejos de la diana, pero el dardo es lanzado directamente hacia aquélla. **IV.** Justo después de quitarse los prismas, cuando la mirada se dirige ahora hacia la diana y el lanzamiento adaptado se dirige hacia la derecha de la mirada y, por lo tanto, hacia la derecha de la diana. **V.** Tras la desadaptación de la coordinación entre mirada y lanzamiento, cuando la mirada está ahora dirigida hacia la diana y el dardo es lanzado en la dirección de la mirada, es decir, hacia la diana, como al principio.

C. La adaptación fracasa en un paciente con infartos unilaterales en el territorio de la arteria cerebelosa posteroinferior que afecta al pedúnculo cerebeloso inferior (fibras trepadoras de la oliva inferior) o a la corteza cerebelosa posterolateral.

mento aumentan de forma gradual el ángulo entre la dirección de la mirada y la del dardo, de forma que acaban por dar en la diana al cabo de 10 a 30 intentos (Fig. 42-15).

En ese momento las personas han aprendido a apuntar en una dirección diferente a la de la mirada. Cuando se retiran los prismas, la mirada va ahora hacia la diana, pero el amplio ángulo existente entre la dirección de la mirada y la del dardo persiste, con lo que los dardos fallan la diana hacia el lado opuesto y a una distancia aproximadamente igual a la del error inicial inducido por el prisma (esto recibe el nombre de *efecto posterior*).

Los pacientes con lesiones de la corteza cerebelosa o la oliva inferior (que es el lugar de origen de las fibras trepadoras hacia la corteza cerebelosa) tienen grandes dificultades para adaptarse o son incapaces de ello en absoluto. Los experimentos realizados han mostrado que la clase de adaptación y aprendizaje motores en los que está implicado el cerebelo requieren una práctica del tipo de prueba y error. Una vez que la función se adapta a lo aprendido se realiza de forma automática.

El cerebelo también puede contribuir a la adaptación motora en ciertas formas de aprendizaje asociativo (Capítulo 62). Richard Thompson, Christopher Yeo y sus colaboradores observaron que las lesiones del cerebelo en el conejo alteran la capacidad de adquisición y retención de un reflejo de parpadeo condicionado de forma clásica. Tras hacer coincidir muchas veces un soplo de aire (estímulo no condicionado) con un sonido (estímulo condicionado), el ojo parpadea cuando se emite el sonido aislado.

Las enfermedades del cerebelo tienen síntomas y signos distintivos

Los trastornos del cerebelo humano causan síntomas y signos distintivos, que fueron descritos por primera vez por Babinski en 1899 y por Holmes en los años 20 y 30 del siglo XX. Siguiendo el plan de Luigi Luciani, basado en sus estudios con animales, Holmes agrupó las anomalías en tres categorías.

La primera categoría es la hipotonía, o menor resistencia a los desplazamientos pasivos de las extremidades. También se piensa que la hipotonía explica los reflejos pendulares. Una vez que se ha producido un reflejo de la pierna mediante un golpe en la rodilla con un martillo de reflejos, la pierna normalmente vuelve a quedar en reposo. En pacientes con una enfermedad cerebelosa, la pierna puede oscilar de 6 a 8 veces antes de quedarse quieta.

La segunda categoría de síntomas incluye diversas anomalías de la ejecución de los movimientos voluntarios, que reciben el nombre colectivo de ataxia, o falta de coordinación. Ejemplos de ello son un retraso en el inicio de las respuestas por parte del miembro afectado, errores en la amplitud del movimiento (dismetría) y errores en la velocidad y la regularidad de los movimientos (Fig. 42-16). Este último defecto, descubierto por Babinski, se demuestra especialmente bien cuando el paciente intenta

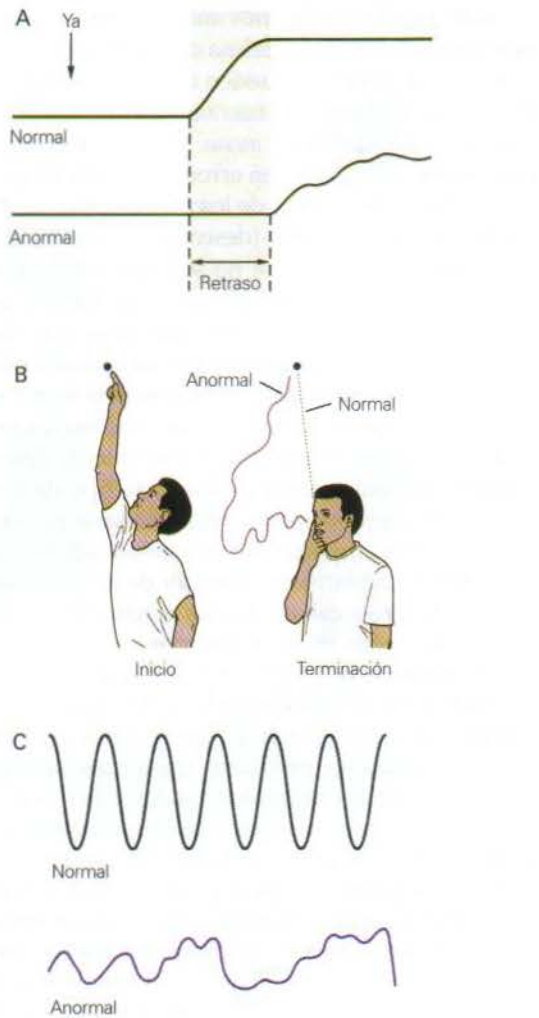


Figura 42-16. Defectos típicos observados en las enfermedades del cerebelo.

A. Una lesión del hemisferio cerebeloso derecho retrasa el inicio del movimiento. Se pide al paciente que apriete los dos puños al mismo tiempo al oír la señal de «ya». La mano izquierda se cierra después de la derecha, como lo muestran los registros de un transductor de presión en forma de bombilla que aprieta el paciente.

B. Un paciente que mueve su brazo desde una posición elevada hasta tocarse la punta de la nariz manifiesta una dismetría (imprecisión en cuanto a amplitud y dirección) y una descomposición del movimiento (mueve primero el hombro y después el codo). El temblor aumenta al acercase a la nariz.

C. La disdiadococinesia, o patrón irregular de los movimientos alternativos, puede verse en el trazado anormal de la posición de la mano y el antebrazo cuando los pacientes con una lesión del cerebelo intentan mover el antebrazo alternativamente en pronación y supinación mientras flexionan y extienden el codo lo más rápidamente posible.

ejecutar rápidamente movimientos como golpear con una mano el dorso y la palma de la otra de forma alternativa. Los pacientes no pueden mantener un ritmo regular ni golpear con la misma fuerza cada vez; a este signo se le conoce como *disdiadococinesia*. Holmes también observó que los pacientes cometen errores en la coordinación relativa de los componentes de los movimientos complejos de múltiples articulaciones (descomposición del movimiento) y que frecuentemente no son capaces de reforzar las articulaciones proximales frente a las fuerzas generadas por el movimiento de las articulaciones más distales.

El tercer tipo de anomalía del movimiento producida por una enfermedad del cerebelo es una forma específica de temblor durante el movimiento, que es más marcado al final del mismo, cuando el paciente intenta detenerlo empleando músculos antagonistas. Este tipo de *temblores de acción* o *de intención*, representan una serie de correcciones erróneas en la amplitud del movimiento debido al fracaso del control adaptativo. El temblor de acción cerebeloso se ha podido provocar en monos mediante la inactivación por el frío de los núcleos interpuesto y dentado.

Las zonas de la lesión cerebelosa pueden identificarse basándose en el conocimiento de la organización somatotópica del espinocerebelo. Las lesiones del vermis y los núcleos fastigiales producen trastornos principalmente del control de los músculos axiales y del tronco cuando se intenta adoptar una postura antigravitatoria. Por ello, cuando están de pie o sentados, los pacientes con estas lesiones separan los pies para intentar estabilizar su equilibrio. Como el control facial y vocal está también localizado en el vermis, las lesiones de esta zona provocan que el paciente hable de forma lenta e imprecisa, con una característica especial de una palabra a la vez, conocida como *expresión escandida*. La degeneración de los lóbulos anteriores (el vermis y las áreas del tronco y las piernas) se produce en el déficit de tiamina que se observa en los pacientes alcohólicos o malnutridos. Estos pacientes tienen ataxia y temblor de piernas y tronco cuando están de pie y cuando andan, pero no de los brazos o la cabeza.

Las lesiones del cerebelo intermedio o de los núcleos interpuestos producen temblor de interción en las extremidades. Los trastornos ocasionados por las lesiones de los hemisferios laterales del cerebelo consisten principalmente en retrasos al iniciar el movimiento y en la descomposición de los movimientos de múltiples articulaciones, es decir, que los pacientes no pueden mover todos los segmentos de un miembro a la vez de una manera coordinada, sino que mueven una articulación tras otra. Este defecto se ve incluso en los movimientos de las articulaciones distales; los pacientes son incapaces de combinar la flexión del pulgar y el índice para agarrar algo de manera precisa.

Se han registrado casos de recuperación de la atrofia del cerebelo en la infancia, y muchos de esos pacientes tenían grandes lesiones focales de la corteza cerebelosa lateral. Ahora sabemos que las lesiones del hemisferio lateral pueden causar defectos cognitivos, pero ignoramos casi todo sobre las anomalías motoras fáciles de reconocer. Por ello, se ha extendido el concepto erróneo de que las deficiencias debidas a las lesiones cerebelosas sufridas en la juventud se compensan bien con el funcionamiento de otras partes del sistema nervioso. Los defectos debidos a las lesiones de las partes «motoras» más mediales del cerebelo ocasionan invalideces permanentes.

Resumen

Así como las lesiones de otros centros de procesado motor producen parálisis o movimientos involuntarios, las del cerebelo provocan errores en una gran cantidad de músculos. ¿Cómo se producen esos errores?

La organización de las aferencias y eferencias cerebelosas indica que este órgano compara las señales de retroalimentación interna sobre el movimiento previsto con las que informan sobre el movimiento real. Cuando se repite el movimiento, el cerebelo es capaz de generar señales correctoras y de esta manera reducir gradualmente el error. Las señales correctoras son acciones anticipadoras que operan sobre los sistemas motores descendentes del tronco encefálico y la corteza cerebral. Las oscilaciones y el temblor que se manifiestan tras una lesión del cerebelo se deben al fallo de esos mecanismos de anticipación.

El cerebelo también interviene en el aprendizaje motor. La mayoría de las acciones motoras se inician y ejecutan sin retroalimentación inmediata, por lo que tienen que estar bien planificadas. Como no hay oportunidad para correcciones rápidas mediante retroalimentación sensitiva, la planificación (control de anticipación) exige ajustes de calibración y de adaptación de los programas motores. El modelo de Marr-Albus-Ito describe la forma en la que el cerebelo, y de forma específica las fibras trepadoras, podría participar en el aprendizaje motor. Debido a su baja frecuencia de activación, las fibras trepadoras tienen una capacidad muy escasa para transmitir cambios de información sensitiva momento a momento. En su lugar, se piensa que están implicadas en detectar el error en un movimiento y en cambiar el programa para el próximo.

Por último, el cerebelo parece intervenir en algunas operaciones puramente mentales. En muchos aspectos, las funciones cognitivas del cerebelo parecen ser similares a sus funciones motoras. Por ejemplo, el cerebelo lateral parece ser particularmente importante para el aprendizaje de tareas tanto motoras como cognitivas en las que se desarrollan respuestas hábiles gracias a su repetición. En el Capítulo 62 volveremos a ocuparnos del papel del cerebelo en el aprendizaje.

Claude Ghez
W. Thomas Thach

Lecturas seleccionadas

Adams RD, Victor M. 1989. *Principles of Neurology*, 4th ed. New York: McGraw-Hill.

Brooks VB, Thach WT. 1981. Cerebellar control of posture and movement. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology*. Section 1: *The Nervous System*. Vol. 2: *Motor Control*, Part 2, pp. 877-946. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Fiez JA, Petersen SE, Cheney MK, Raichle ME. 1992. Impaired non-motor learning and error detection associated with cerebellar damage. Brain 115:155-178.

Gilman S. 1985. The cerebellum: its role in posture and movement. In: M Swah, C Kennard (eds). *Scientific Basis of Clinical Neurology*, pp. 36-55. New York: Churchill Livingston.

Glickstein M, Yeo C. 1990. The cerebellum and motor learning. J Cogn Neurosci 2:69-80.

Holmes G. 1939. The cerebellum of man. Brain 62:1-30.

Ito M. 1984. *The Cerebellum and Neural Control*. New York: Raven.

Keele SW, Ivry R. 1990. Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks? A timing hypothesis. Ann NY Acad Sci 608:179-211.

Llinás RR. 1981. Electrophysiology of the cerebellar networks. In: VB Brooks (ed). *Handbook of Physiology*. Section 1: *The Nervous System*. Vol. 2: *Motor Control*, Part 2, pp. 831-876. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Thach WT. 1996. On the specific role of the cerebellum in motor learning and cognition: clues from PET activation and lesion studies in humans. Behav Brain Sci 19:411-431.

Thach WT, Goodkin HG, Keating JG. 1992. Cerebellum and the adaptive coordination of movement. Annu Rev Neurosci 15:403-442.

Referencias

Adrian ED. 1943. Afferent areas in the cerebellum connected with the limbs. Brain 66:289-315.

Albus JS. 1971. A theory of cerebellar function. Math Biosci 10:25-61.

Allen GI, Tsukahara N. 1974. Cerebrocerebellar communication systems. Physiol Rev 54:957-1006.

Arshavsky YI, Berkenblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN. 1972. Recordings of neurones of the dorsal spinocerebellar tract during evoked locomotion. Brain Res 43:272-275.

Arshavsky YI, Berkenblit MB, Fukson OI, Gelfand IM, Orlovsky GN. 1972. Origin of modulation in neurones of the ventral spinocerebellar tract during locomotion. Brain Res 43:276-279.

Asanuma C, Thach WT, Jones EG. 1983. Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. Brain Res Rev 5:267-297.

Botterell EH, Fulton JF. 1938. Functional localization in the cerebellum of primates. II. Lesions of midline structures (vermis) and deep nuclei. J Comp Neurol 69:47-62.

Botterell EH, Fulton JF. 1938. Functional localization in the cerebellum of primates. III. Lesions of hemispheres (neocerebellum). J Comp Neurol 69:63-87.

Chan-Palay V, Palay SL. 1984. Cerebellar Purkinje cells have glutamic acid decarboxylase, motilin, and cysteine sulfinic acid decarboxylase immunoreactivity: existence and coexistence of GABA, motilin, and taurine. In: V Chan-Palay and SL Palay (eds). *Coexistence of Neuroactive Substances in Neurons*, pp. 1-22. New York: Wiley.

Eccles JC, Ito M, Szentagothai J. 1967. *The Cerebellum as a Neuronal Machine*. New York: Springer.

Flament D, Hore J. 1986. Movement and electromyographic disorders associated with cerebellar dysmetria. J Neurophysiol 55:1221-1233.

Flament D, Hore J. 1988. Comparison of cerebellar intention tremor under isotonic and isometric conditions. Brain Res 439:179-186.

Flament D, Vilis T, Hore T. 1984. Dependence of cerebellar tremor on proprioceptive but not visual feedback. Exp Neurol 84:314-325.

Gibson AR, Robinson FR, Adam J, Houk JC. 1987. Somatotopic alignment between climbing fiber input and nuclear output of the cat intermediate cerebellum. J Comp Neurol 260:362-377.

Gilbert PFC, Thach WT. 1977. Purkinje cell activity during motor learning. Brain Res 128:309-328.

Gilman S. 1969. The mechanism of cerebellar hypotonia. An experimental study in the monkey. Brain 92:621-638.

Gilman S, Carr D, Hollenberg J. 1976. Kinematic effects of deafferentation and cerebellar ablation. Brain 99:311-330.

Gonshor A, Melvill Jones G. 1976. Short-term adaptive changes in the human vestibulo-ocular reflex arc. J Physiol 256:361-379.

Gravel C, Hawkes R. 1990. Parasagittal organization of the rat cerebellar cortex: direct comparison of Purkinje cell compartments and the organization of the spinocerebellar projection. J Comp Neurol 291:79-102.

Groenewegen HJ, Voogd J. 1977. The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. I. Climbing fiber distribution in the vermis of cat cerebellum. J Comp Neurol 174:417-488.

Groenewegen HJ, Voogd J, Freedman SL. 1979. The parasagittal zonation within the olivocerebellar projection. II. Climbing fiber distribution in the intermediate and hemispheric parts of cat cerebellum. J Comp Neurol 183:551-601.

Hore J, Flament D. 1986. Evidence that a disordered servo-like mechanism contributes to tremor in movements during cerebellar dysfunction. J Neurophysiol 56:123-136.

Hore J, Vilis T. 1984. Loss of set in muscle responses to limb perturbations during cerebellar dysfunction. J Neurophysiol 51:1137-1148.

Ivry RB, Keele SW. 1989. Timing functions of the cerebellum. J Cogn Neurosci 1:136-152.

Ivry RB, Keele SW, Diener HC. 1988. Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. Exp Brain Res 73:167-180.

Jansen J, Brodal A (eds). 1954. *Aspects of Cerebellar Anatomy*. Oslo: Grundt Tanum.

Llinás R. 1985. Functional significance of the basic cerebellar circuit in motor coordination. In: JR Bloedel, J Dichgans, W Precht (eds). *Cerebellar Functions*, pp. 170-180. Berlin: Springer.

Lundberg A, Weight F. 1971. Functional organization of connections to the ventral spinocerebellar tract. Exp Brain Res 12:295-316.

Marr D. 1969. A theory of cerebellar cortex. J Physiol 202:437-470.

Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996a. Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. Brain 119:1183-1198.

Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. 1996b. Throwing while looking through prisms. II. Specificity and storage of multiple gaze-throw calibrations. Brain 119:1199-1211.

Martinez FE, Crill WE, Kennedy TT. 1971. Electrogenesis of the cerebellar Purkinje cell response in cats. J Neurophysiol. 34:348-356.

McCormick DA, Thompson RF. 1984. Cerebellum: essential involvement in the classically conditioned eyelid response. Science 223:296-299.

Meyer-Lohmann J, Conrad B, Matsunami K, Brooks VB. 1975. Effects of dentate cooling on precentral unit activity following torque pulse injections into elbow movements. Brain Res 94:237-251.

Meyer-Lohmann J, Hore J, Brooks VB. 1977. Cerebellar participation in generation of prompt arm movements. J Neurophysiol 40:1038-1050.

Miall RC, Weir DJ, Stein JF. 1987. Visuo-motor tracking during reversible inactivation of the cerebellum. Exp Brain Res 65:455-464.

Nieuwenhuys T, Voogd J, van Huijzen C. 1988. The *Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas*, 3rd rev ed. Berlin: Springer.

Oscarsson 0. 1973. Functional organization of spinocerebellar paths. In: A Iggo (ed). *Handbook of Sensory Physiology*. Vol. 2: *Somatosensory System*, pp. 339-380. New York: Springer.

Raichle ME, Fiez JA, Videen TO, MacLeod AMK, Pardo JV, Fox PT, Petersen SE. 1994. Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning. Cerebral Cortex 4:8-26.

Robinson DA. 1976. Adaptive gain control of vestibuloocular reflex by the cerebellum. J Neurophysiol 39:954-969.

Shambes GM, Gibson JM, Welker W. 1978. Fractured somatotopy in granule cell tactile areas of rat cerebellar hemispheres revealed by micromapping. Brain Behav Evol 15:94-140.

Snider RS, Stowell A. 1944. Receiving areas of the tactile, auditory, and visual systems in the cerebellum. J Neurophysiol 7:331-357.

Strata P, Montarolo PG. 1982. Functional aspects of the inferior olive. Archieves Italiennes de Biologie 120:321-329.

Strick PL. 1983. The influence of motor preparation on the response of cerebellar neurons to limb displacements. J Neurosci 3:2007-2020.

Thach WT. 1978. Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. J Neurophysiol 41:654-676.

Thach WT, Perry JG, Kane SA, Goodkin HP. 1993. Cerebellar nuclei: rapid alternating movement, motor somatotopy, and a mechanism for the control of muscle synergy. Rev Neurol 149:607-628.

Vilis T, Hore J. 1977. Effects of changes in mechanical state of limb on cerebellar intention tremor. J Neurophysiol 40:1214-1224.

Vilis T, Hore J. 1980. Central neural mechanisms contributing to cerebellar tremor produced by limb perturbations. J Neurophysiol 43:279-291.

Voogd J, Bigar F. 1980. Topographical distribution of olivary and cortico nuclear fibers in the cerebellum: a review. In: J Courville, C de Montigny, Y Lamarre (eds). *The Inferior Olivary Nucleus: Anatomy and Physiology*, pp. 207-234. New York: Raven.

Yeo CH, Hardiman MJ, Glickstein M. 1984. Discrete lesions of the cerebellar cortex abolish the classically conditioned nictitating membrane response of the rabbit. Behav Brain Res 13:261-266.

43

Los ganglios basales

Los ganglios basales constan de cuatro núcleos

El cuerpo estriado, o núcleo de aferencia de los ganglios basales, es heterogéneo, tanto respecto a su anatomía como a su función

El cuerpo estriado envía prolongaciones a los núcleos de eferencia a través de vías directas e indirectas

Los ganglios basales son los principales componentes subcorticales de una familia de circuitos paralelos que enlazan el tálamo con la corteza cerebral

El circuito esqueletomotor implica a partes específicas de la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo

Los estudios con registros de una sola célula proporcionan conocimientos directos sobre la función que desempeñan los circuitos motores

Los estudios del circuito oculomotor proporcionan importantes conocimientos sobre el *modus operandi* del circuito esqueletomotor

Algunos trastornos del movimiento se producen como consecuencia de desequilibrios en las vías directa e indirecta de los ganglios basales

La hiperactividad de la vía indirecta es un factor esencial en los signos parkinsonianos

El nivel de dopamina en los ganglios basales está reducido en la enfermedad de Parkinson

La hipoactividad de la vía indirecta es un factor esencial en los trastornos hipercinéticos

La enfermedad de Huntington es un trastorno hipercinético hereditario

El gen de la enfermedad de Huntington ya ha sido identificado

La muerte de las células neuronales inducida por el glutamato contribuye a la aparición de la enfermedad de Huntington

Los ganglios basales también intervienen en las funciones de cognición, estado de ánimo y comportamiento no motor

Resumen

LOS GANGLIOS BASALES CONSTAN de cuatro núcleos, de los cuales algunas partes desempeñan una función importante en el movimiento voluntario normal. Sin embargo, al contrario de la mayoría de los demás componentes del sistema motor, no tienen conexiones directas de entrada o de salida con la médula espinal. Estos núcleos reciben su información primaria de la corteza cerebral y envían sus señales al tronco encefálico y, a través del tálamo, de nuevo a la corteza prefrontal, premotora y motora. Las funciones motoras de los ganglios basales por lo tanto están mediadas, en gran parte, por áreas motoras de la corteza frontal.

Diversas observaciones clínicas fueron las primeras en sugerir que los ganglios basales están implicados en el control del movimiento y en la aparición de sus trastornos. La exploración necroscópica de pacientes con enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y hemibalismo revelaron alteraciones anatomopatológicas en estos núcleos subcorticales. Estas enfermedades tienen tres tipos característicos de alteraciones motoras: 1) temblor y otros movimientos involuntarios; 2) cambios de la postura y del tono muscular; y 3) escasez y lentitud de movimientos, sin parálisis. Por ello, los trastornos de los ganglios basales pueden provocar una reducción de los movimientos (como en la enfermedad de Parkinson) o movimientos excesivos (como en la enfermedad de Huntington). Además de estas alteraciones del movimiento, la lesión de los ganglios basales se asocia con complejos trastornos neuropsiquiátricos cognitivos y del comportamiento, que reflejan una intervención más amplia de estos núcleos en las diversas funciones de los lóbulos frontales.

Al principio, y debido a la importancia de las anomalías del movimiento asociadas con la lesión de los ganglios basales, se pensaba que éstos eran componentes importantes de un sistema motor independiente del piramidal (o corticoespinal), el llamado sistema motor «extrapiramidal». De esta forma se distinguieron dos síndromes motores diferentes: el *síndrome del haz piramidal*, caracteriza-

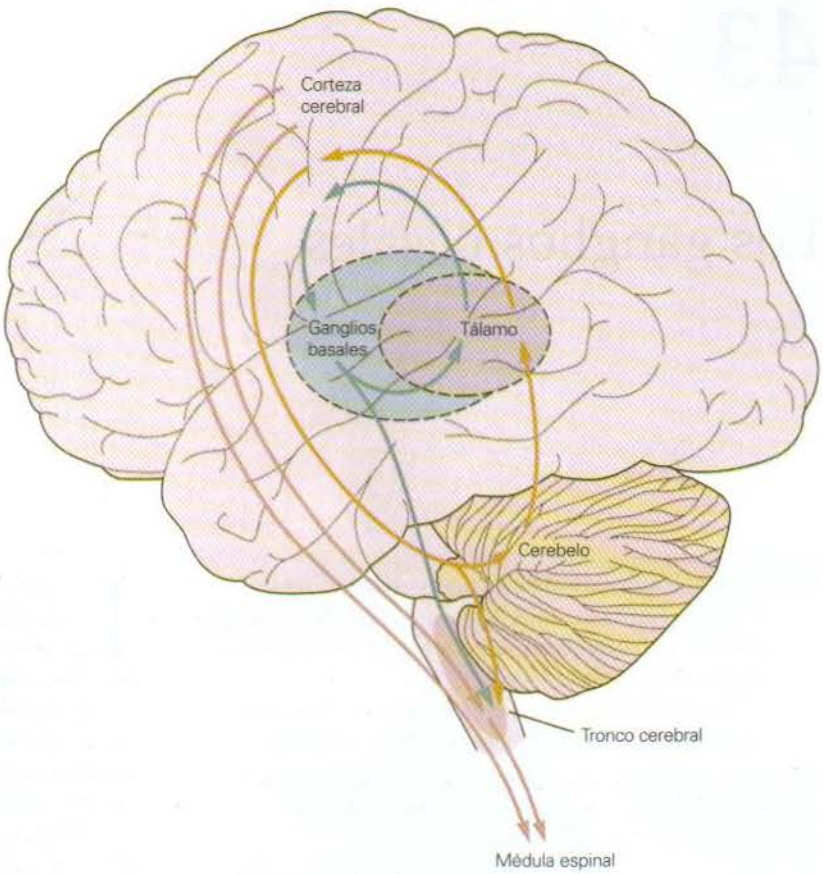


Figura 43-1. Relaciones entre los ganglios basales y los principales componentes del sistema motor. Los ganglios basales y el cerebelo pueden considerarse como elementos esenciales en dos sistemas de circuitos paralelos que reciben aferencias de la corteza cerebral y se las devuelven a través de zonas individuales y separadas del tálamo ventrolateral. También influyen en los mecanismos del tronco encefálico y, en última instancia, de la médula espinal.

do por espasticidad y parálisis, y el *síndrome extrapiramidal*, caracterizado por movimientos involuntarios, rigidez muscular e inmovilidad sin parálisis.

Hay varias razones para pensar que esta sencilla clasificación ya no es satisfactoria. En primer lugar, sabemos ahora que, además de los sistemas de los ganglios basales y corticoespinal, otras partes del encéfalo participan en los movimientos voluntarios. Por ejemplo, los trastornos de los núcleos motores del tronco encefálico, el núcleo rojo y el cerebelo también causan alteraciones del movimiento. En segundo lugar, los sistemas piramidal y extrapiramidal no son verdaderamente independientes, sino que están muy interconectados y cooperan en el control del movimiento. Ciertamente, las acciones motoras de los ganglios basales están mediadas en gran parte por las cortezas suplementarias, premotora y motora, a través del sistema piramidal.

Debido a su frecuencia, los trastornos de los ganglios basales han sido siempre importantes en neurología clínica. La enfermedad de Parkinson fue la primera afección del sistema nervioso identificada como una enfermedad molecular causada por un defecto específico del metabolismo de los transmisores. Por ello, además de proporcionar importante información sobre el control motor, el estudio de los ganglios basales enfermos ha proporcionado un modelo para el estudio de la relación de los transmisores con los trastornos del estado de ánimo, la cognición y el comportamiento no motor, cuestiones que se tratarán con detalle en los Capítulos 60 y 61. El empleo de diversas técnicas de imagen anatómica, molecular y nerviosa, así como el uso de modelos animales de trastornos de los ganglios basales, se han traducido en progresos importantes en el conocimiento de su organización y su función. Estos conocimientos han impulsado a su vez el hallazgo de nuevos métodos farmacológicos y neuroquirúrgicos para el tratamiento de estas enfermedades.

Los ganglios basales constan de cuatro núcleos

Los ganglios basales constan de varios núcleos subcorticales interconectados y con importantes prolongaciones a la corteza cerebral, el tálamo y algunos núcleos del tronco encefálico. Su información la reciben principalmente de la corteza cerebral y el tálamo, mientras que transmiten la suya de nuevo a la corteza (a través del tálamo) y al tronco encefálico (Fig. 43-1). Así pues, los ganglios basales son componentes importantes de grandes circuitos subcorticales de reentrada que enlazan la corteza y el tálamo.

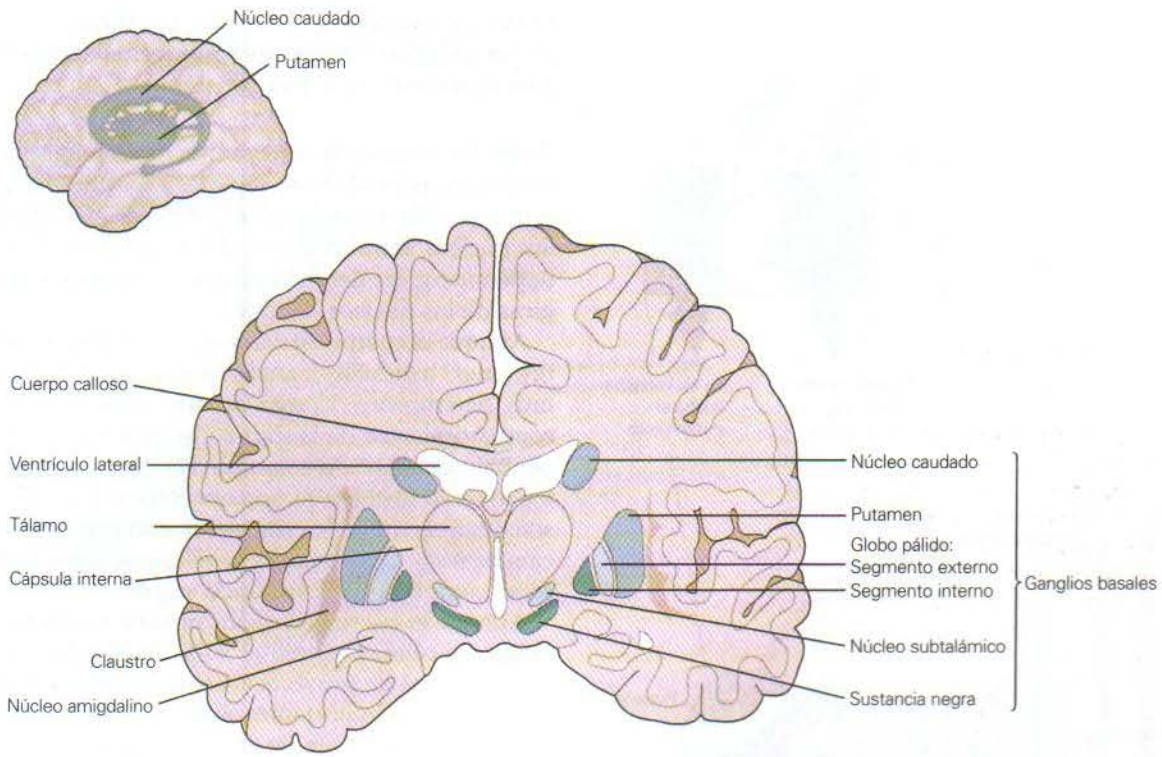


Figura 43-2. Este corte frontal muestra los ganglios basales en relación con las estructuras que los rodean. (Adaptado de Nieuwenhuys y cols., 1981.)

Los cuatro núcleos principales de los ganglios basales son 1) el cuerpo estriado, 2) el globo pálido, 3) la sustancia negra (que consta de una parte reticulada y una parte compacta), y 4) el núcleo subtalámico (Fig. 43-2). El cuerpo estriado tiene tres importantes subdivisiones: el núcleo caudado, el putamen y el estriado ventral (que incluye el núcleo *accumbens*). Excepto en su polo más anterior, el cuerpo estriado está dividido en núcleo caudado y putamen por la *cápsula interna*, un importante conjunto de fibras que discurren entre la neocorteza y el tálamo en ambas direcciones. Las tres subdivisiones del cuerpo estriado tienen un origen embriológico común.

El cuerpo estriado es el principal receptor de aferencias para los ganglios basales procedentes de la corteza cerebral, el tálamo y el tronco encefálico. Sus neuronas envían prolongaciones al globo pálido y la sustancia negra. Juntos, estos dos núcleos, cuyos cuerpos celulares son morfológicamente similares, originan las principales prolongaciones de salida de los ganglios basales. El globo pálido se encuentra por dentro del putamen, justo por fuera de la cápsula interna, y se divide en un segmento externo y otro interno. El segmento interno está relacionado funcionalmente con la parte reticulada de la sustancia negra, que se encuentra en el mesencéfalo, en el lado interno de la cápsula interna. Las células del segmento interno y la parte reticulada utilizan ácido γ-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor. Al igual que el núcleo caudado está separado del putamen por la cápsula interna, el segmento interno del globo pálido está separado de la sustancia negra.

Además de su parte reticular, la sustancia negra tiene también una zona compacta (parte compacta). Esta zona es un núcleo diferente que se encuentra por encima de la parte reticulada, aunque algunas de sus neuronas están dentro de aquélla. Las células de la parte compacta son dopaminérgicas y también contienen neuromelanina, un pigmento oscuro derivado de la dopamina oxidada y polimerizada. La neuromelanina, que se acumula con la edad en grandes gránulos lisosómicos de los cuerpos celulares de las neuronas dopaminérgicas, es la responsable de la coloración oscura de esta estructura. También se encuentran células dopaminérgicas en el área tegmentoventral, que es una extensión interna de la parte compacta.

El núcleo subtalámico está conectado anatómicamente de una forma íntima con ambos segmentos del globo pálido y la sustancia negra. Se encuentra inmediatamente por debajo del tálamo y por encima de la parte anterior de la sustancia negra. Las células glutaminérgicas de este núcleo son las únicas con prolongaciones excitadoras de los ganglios basales.

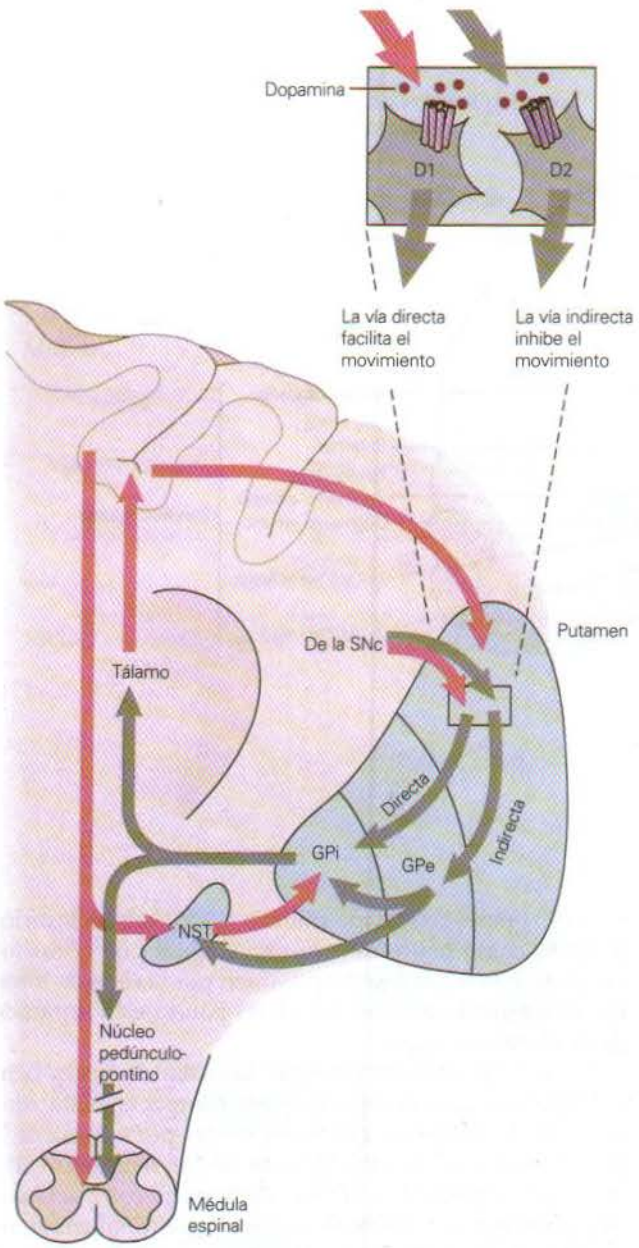


Figura 43-3. Conexiones anatómicas del circuito entre los ganglios basales, el tálamo y la corteza, con indicación de las vías paralelas directas e indirectas desde el cuerpo estriado hasta los núcleos de eferencia de los ganglios basales. En diferentes conjuntos de neuronas de eferencia del cuerpo estriado se localizan dos tipos de receptores de dopamina (**D1** y **D2**), que originan las vías directa e indirecta. Las vías inhibidoras se muestran en forma de **flechas verdes**; las vías excitadoras, de **flechas de color rosa**. **GPe** = segmento externo del globo pálido; **GPi** = segmento interno del globo pálido; **SNc** = parte compacta de la sustancia negra; **NST** = núcleo subtalámico.

El cuerpo estriado, o núcleo de aferencia de los ganglios basales, es heterogéneo, tanto respecto a su anatomía como a su función

Todas las áreas de la corteza envían prolongaciones glutaminérgicas excitadoras a partes específicas del cuerpo estriado. Éste recibe también aferencias excitadoras de los núcleos intralaminares del tálamo, prolongaciones dopaminérgicas del mesencéfalo y aferencias serotonérgicas de los núcleos del rafe.

Aunque el cuerpo estriado aparece homogéneo con las tinciones habituales, anatómica y funcionalmente es muy heterogéneo. Consta de dos partes separadas, los compartimientos de la *matriz* y el *estriosoma* (este último también es conocido como *parche*). Estos compartimientos difieren histoquímicamente entre sí y sus receptores son diferentes. El estriosoma recibe su principal información de la corteza límbica y se relaciona sobre todo con la parte compacta de la sustancia negra.

Aunque el cuerpo estriado contiene varios tipos diferentes de células, del 90 al 95% de ellas son neuronas GABAérgicas de proyección espinosa media. Estas células son a la vez importantes objetivos de información cortical y la única fuente de eferencias. Suelen estar inactivos, excepto durante los movimientos o en respuesta a estímulos periféricos. En los primates, las neuronas espinosas medias del cuerpo estriado pueden subdividirse en dos grupos. Las que envían prolongaciones al segmento externo del globo pálido expresan los neuropéptidos encefalina y neurotensina; las que lo hacen al segmento interno o a la parte reticulada de la sustancia negra expresan sustancia P y dinorfina.

El cuerpo estriado también contiene dos tipos de interneuronas inhibidoras locales: grandes neuronas colinérgicas y células más pequeñas que contienen somatostatina, neuropéptido Y o sintetasa de óxido nítrico. Ambas clases de interneuronas inhibidoras tienen extensas colaterales axónicas que reducen la actividad de las neuronas de salida del cuerpo estriado. Aunque escasas en número, son las responsables de la mayor parte de la actividad tónica del cuerpo estriado.

El cuerpo estriado envía prolongaciones a los núcleos de eferencia a través de vías directas e indirectas

Los dos núcleos de eferencia de los ganglios basales, el segmento interno del globo pálido y la parte reticulada de la sustancia negra, inhiben tónicamente a sus núcleos efectores situados en el tálamo y el tronco encefálico. Se piensa que esta señal inhibidora está regulada por dos vías paralelas que discurren desde el cuerpo estriado hasta los dos núcleos de eferencia: una directa y otra indirecta. La vía indirecta pasa primero al segmento externo del globo pálido y de allí al núcleo subtalámico, siguiendo una vía puramente GABAérgica y, finalmente,

desde el núcleo subtalámico a los núcleos de eferencia mediante una proyección excitadora glutaminérgica (Fig. 43-3). La proyección del núcleo subtalámico es la única conexión excitadora intrínseca de los ganglios basales; todas las demás son GABAérgicas e inhibidoras.

Las neuronas de los dos núcleos de eferencia descargan tónicamente a altas frecuencias. Cuando señales excitadoras fásicas activan transitoriamente la vía *directa* desde el cuerpo estriado hasta el globo pálido, las neuronas tónicamente activas de este último quedan suprimidas brevemente, lo que permite que sean activados el tálamo y, finalmente, la corteza. En cambio, la activación fásica de la vía *indirecta* aumenta transitoriamente la inhibición del tálamo, como puede determinarse si se tiene en cuenta la polaridad de las conexiones entre el cuerpo estriado y el segmento externo del globo pálido, entre el segmento externo y el núcleo subtalámico, y entre el núcleo subtalámico y el segmento interno del globo pálido (Fig. 43-3).

Por lo tanto, la vía directa puede proporcionar una retroalimentación *positiva*, y la vía indirecta una *negativa* en el circuito entre los ganglios basales y el tálamo. Estas vías eferentes tienen efectos opuestos sobre los núcleos de eferencia de los ganglios basales y de esta forma sobre las zonas efectoras de estos núcleos. La activación de la vía directa desinhibe al tálamo, y así aumenta la actividad talamocortical, mientras que la activación de la vía indirecta inhibe aún más las neuronas talamocorticales. Como resultado, la activación de la vía directa facilita el movimiento, mientras que la activación de la vía indirecta lo inhibe.

Las dos vías de eferencia del cuerpo estriado se ven afectadas de forma diferente por la proyección dopaminérgica de la parte compacta de la sustancia negra al cuerpo estriado. Las neuronas de éste que envían prolongaciones directas a los dos núcleos de eferencia tienen receptores de dopamina D1 que facilitan la transmisión, mientras que las de la vía indirecta tienen receptores D2 que reducen la transmisión.

Aunque sus acciones sinápticas son diferentes, las aferencias dopaminérgicas a las dos vías tienen los mismos efectos, a saber, reducir la inhibición de las neuronas talamocorticales y, de esta forma, facilitar los movimientos iniciados en la corteza. Ahora podemos ver cómo la disminución de dopamina en el cuerpo estriado, como sucede en la enfermedad de Parkinson, puede inducir alteraciones del movimiento. Sin la acción dopaminérgica en el cuerpo estriado, la actividad de los núcleos de eferencia aumenta. Este aumento de eferencias incrementa a su vez la inhibición de las neuronas talamocorticales que en otro caso facilitan el inicio del movimiento. También se encuentran sinapsis dopaminérgicas en el globo pálido, el núcleo subtalámico y la sustancia negra. La acción dopaminérgica en esos sitios, y en la corteza, podría regular aún más las acciones de las vías directa e indirecta del cuerpo estriado.

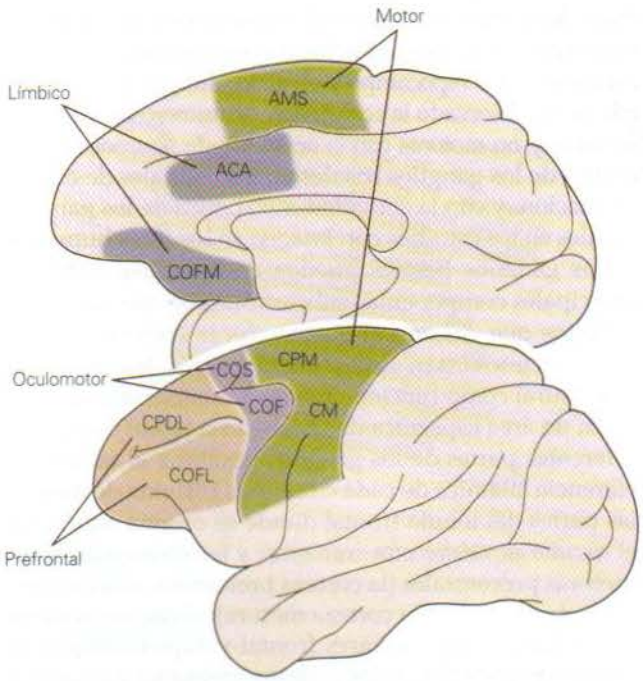


Figura 43-4. Objetivos en el lóbulo frontal de los circuitos entre los ganglios basales, el tálamo y la corteza. **ACA** = área cingulada anterior; **CPDL** = corteza prefrontal dorsolateral; **COF** = campo ocular frontal; **COFL** = corteza orbitofrontal lateral; **CM** = corteza motora primaria; **COFM** = corteza orbitofrontal medial; **CPM** = corteza premotora, **COS** = campo ocular suplementario; **AMS** = área motora suplementaria.

Los ganglios basales son los principales componentes subcorticales de una familia de circuitos paralelos que enlazan el tálamo con la corteza cerebral

Tradicionalmente se pensaba que los ganglios basales intervenían tan sólo en los movimientos voluntarios. De hecho, durante algún tiempo se creyó que enviaban todas sus eferencias a la corteza motora a través del tálamo y de esta forma actuaban como un embudo por el que el movimiento era iniciado en diferentes áreas corticales. Sin embargo, hoy se acepta ya de forma general que los ganglios basales, gracias a su interacción con la corteza cerebral, contribuyen también a la realización de diversas funciones aparte del movimiento voluntario, como pueden ser las funciones esqueletomotoras, oculomotoras, cognitivas e incluso emocionales.

Hay varias observaciones que indican la diversidad de sus funciones. En primer lugar, algunas lesiones —experimentales o relacionadas con una enfermedad— de los ganglios basales tienen efectos adversos, tanto emocionales como cognitivos. Esto fue reconocido por primera vez en pacientes con enfermedad de Huntington. Los pacientes con enfermedad de Parkinson también tienen trastornos del afecto, el comportamiento y la cognición. En segundo

lugar, los ganglios basales establecen conexiones amplias y bien organizadas prácticamente con toda la corteza cerebral, así como con el hipocampo y el núcleo amigdalino. Por último, se ha observado la correlación de numerosas funciones motoras y no motoras con la actividad de neuronas individuales de los ganglios basales en los animales de experimentación, y con la actividad metabólica de los ganglios basales en los estudios con imagen en los seres humanos.

Los ganglios basales pueden considerarse como los principales componentes subcorticales de una familia de circuitos que enlazan el tálamo con la corteza cerebral. Estos circuitos están muy separados unos de otros, tanto estructural como funcionalmente. Cada circuito se origina en un área específica de la corteza cerebral e implica a diferentes partes de los ganglios basales y el tálamo. La eferencia talámica de cada circuito es dirigida de nuevo a las partes del lóbulo frontal donde se origina aquél. Así, el *circuito esqueletomotor* comienza y termina en las zonas motoras precentrales (la corteza premotora, el área motora suplementaria y la corteza motora); el *circuito oculomotor*, en los campos oculares frontal y suplementario; los *circuitos prefrontales*, en las cortezas prefrontal dorsolateral y orbitofrontal lateral; y el *circuito límbico*, en el área cingulada anterior y la corteza orbitofrontal interna (Fig. 43-4). Cada área de la neocorteza envía proyecciones a una región determinada del cuerpo estriado, y además de una manera muy topográfica. Las áreas de asociación las envían al núcleo caudado y a la parte anterior del putamen, las áreas sensitivomotoras lo hacen a la mayor parte del putamen central y caudal, y las áreas límbicas, a la parte ventral del cuerpo estriado y al tubérculo olfatorio.

El concepto de circuitos separados entre ganglios basales, tálamo y corteza es un valioso marco fisiológico para comprender no sólo los diferentes trastornos del movimiento asociados con la disfunción de los ganglios basales, sino también los multiformes trastornos neurológicos y psiquiátricos que se dan en las alteraciones de estas estructuras. La convergencia estructural y la integración funcional se producen *dentro* de los cinco circuitos identificados entre ganglios basales, tálamo y corteza, y no entre ellos. Por ejemplo, el circuito esqueletomotor tiene subcircuitos centrados en diferentes campos motores precentrales, con vías somatotópicas separadas para el control de los movimientos de la pierna, el brazo y la región orofacial.

Dentro de cada una de estas subunidades puede incluso haber vías separadas responsables de los diferentes aspectos del procesamiento motor. Una inyección del virus del herpes simple, transportado a través de las sinapsis, que se transmite en dirección retrógrada a la corteza motora primaria, el área motora suplementaria y el área premotora externa, origina el marcado de grupos distintos de neuronas de eferencia en el segmento interno del globo pálido (véase la Fig. 5-9 sobre la técnica). El virus transportado en dirección anterógrada estaba marcado en regiones claramente separadas del putamen. Dado el notable carácter topográfico de las conexiones entre el cuerpo estriado y el globo pálido, y entre éste y el núcleo subtalámico, es improbable que exista una convergencia significativa entre circuitos vecinos. Sin embargo, hay algunos indicios anatómicos de que los circuitos convergen hasta cierto punto en la parte reticulada de la sustancia negra.

El circuito esqueletomotor implica a partes específicas de la corteza cerebral, los ganglios basales y el tálamo

Como los trastornos del movimiento son importantes en las enfermedades de los ganglios basales, resulta apropiado ocuparnos aquí del circuito esqueletomotor. En los primates, este circuito se origina en los campos motores precentrales y las áreas somatosensitivas poscentrales de la corteza cerebral, y se dirige en gran parte al putamen. Por lo tanto, este último órgano es un lugar importante para la integración del movimiento relacionado y la información de retroalimentación sensitiva relacionada con el movimiento. El putamen recibe proyecciones topográficas de la corteza motora primaria y las áreas premotoras, incluida el área premotora arqueada y el área motora suplementaria. Las áreas somatosensitivas 3a, 1, 2 y 5 envían prolongaciones que se superponen a las partes motoras del putamen. Las prolongaciones organizadas topográficamente procedentes de cada área cortical dan origen a una organización somatotópica de neuronas relacionadas con el movimiento en el putamen. La pierna está representada en una zona dorsolateral, la región orofacial en una zona ventromedial, y el brazo en una zona situada entre las dos (Fig. 43-5). Cada una de estas representaciones se extiende prácticamente a lo largo de todo el eje anteroposterior del putamen. Datos anatómicos y fisiológicos recientes indican que el circuito esqueletomotor está subdividido a su vez en varios subcircuitos independientes, cada uno de ellos centrado en un campo motor precentral específico.

Las neuronas de eferencia del putamen se proyectan topográficamente hacia las partes caudoventrales de segmentos del globo pálido y hacia las partes caudolaterales de la parte reticulada de la sustancia negra. A su vez, las partes motoras del segmento interno del globo pálido y de la parte reticulada de la sustancia negra envían proyecciones topográficas a núcleos talámicos específicos, incluidos tres núcleos ventrales, que son el núcleo ventral lateral (parte oral), los núcleos ventrales anteriores (parte parvocelular y parte magnocelular) y el núcleo centromediano (véase la Fig. 18-4 sobre la organización de los núcleos talámicos). El circuito esqueletomotor queda cerrado entonces por las proyecciones de los núcleos ventrolateral y ventral anterior (parte magnocelular) al área motora suplementaria, de los núcleos lateral ventral anterior (parte parvocelular) y los núcleos ventrales laterales a la corteza premotora, y de los núcleos ventral lateral y centromediano a los campos motores precentrales.

Los estudios con registros de una sola célula proporcionan conocimientos directos sobre la función que desempeñan los circuitos motores

La contribución de los ganglios basales al movimiento puede evaluarse de la forma más directa estudiando en los primates la actividad de las neuronas situadas dentro del circuito esqueletomotor durante los movimientos, especialmente la actividad del segmento interno del globo pálido, que es el principal núcleo de salida. El inicio de movimientos rápidos de las piernas desencadenados por un estímulo se caracteriza primero por cambios en la activación neuronal de los circuitos motores de la corteza, y sólo más tarde en los ganglios basales. Esta activación secuencial sugiere que se produce un procesamiento *seriado* dentro de los circuitos entre los ganglios basales, el tálamo y la corteza, y que gran parte de la actividad dentro de estos circuitos se inicia a nivel cortical.

Durante la ejecución de un acto motor específico, como la flexión o la extensión de la muñeca, el ritmo normalmente elevado de descarga espontánea en las neuronas relacionadas con el movimiento del segmento interno del globo pálido se hace aún mayor en la mayoría de las células, pero en algunas disminuye. Las neuronas que experimentan reducciones fásicas de la descarga podrían intervenir de forma decisiva en el movimiento al desinhibir el tálamo ventrolateral y de esta forma permitir o facilitar los movimientos iniciados por vía cortical (a través de conexiones talamocorticales excitadoras). Los grupos de neuronas que muestran aumentos fásicos de la descarga tendrían el efecto opuesto, al inhibir aún más a las neuronas talamocorticales y suprimir de esta manera los movimientos antagonistas o competitivos.

Poco es lo que se sabe sobre cómo se integran en el segmento interno del globo pálido las señales relacionadas con el movimiento procedente de las vías directa e indirecta para controlar las eferencias de los ganglios basales. Una posibilidad es, por supuesto, que las señales asociadas con un movimiento voluntario en particular sean dirigidas por ambas vías al mismo grupo de neuronas del globo pálido. De esta manera, las aferencias procedentes de la vía indirecta podrían ayudar a frenar o suavizar el movimiento, mientras que las de la vía directa facilitarían aquél de forma simultánea. Esta regulación recíproca sería compatible con el papel evidente de los ganglios basales en la *gradación* de la amplitud o la velocidad del movimiento. Por otra parte, las aferencias directas e indirectas asociadas con un movimiento en particular podrían ser dirigidas a conjuntos separados de neuronas situadas en los núcleos de eferencia de los ganglios basales. Según esta configuración, el circuito esqueletomotor podría desempeñar un papel doble en la regulación de los movimientos voluntarios, al reforzar el patrón seleccionado (a través de la vía directa) y suprimir los patrones potencialmente conflictivos (a través de la vía indirecta). Este doble papel podría explicar el *enfoque* de la actividad nerviosa que interviene en cada movimiento voluntario de forma similar al contorno inhibidor descrito para varios sistemas sensitivos.

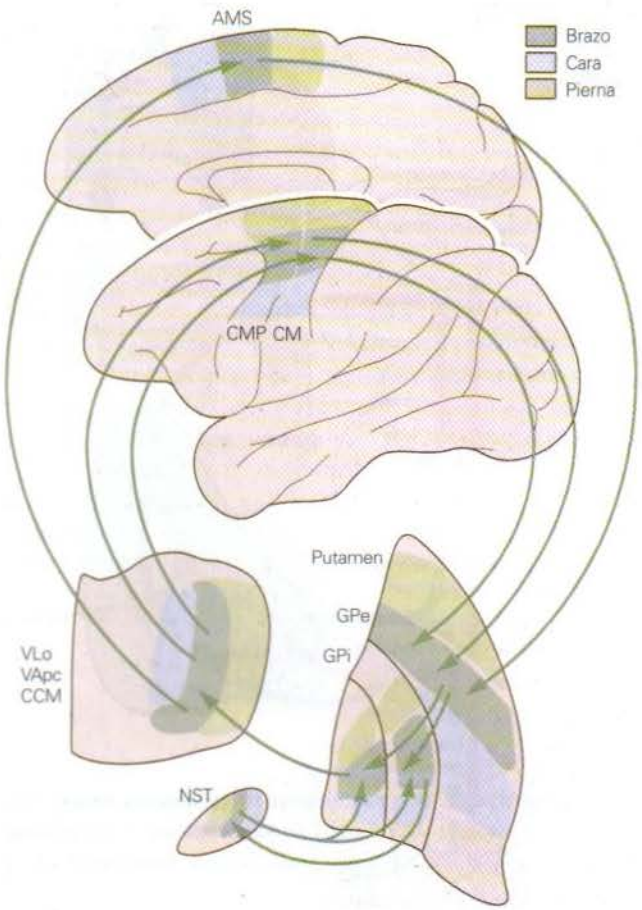
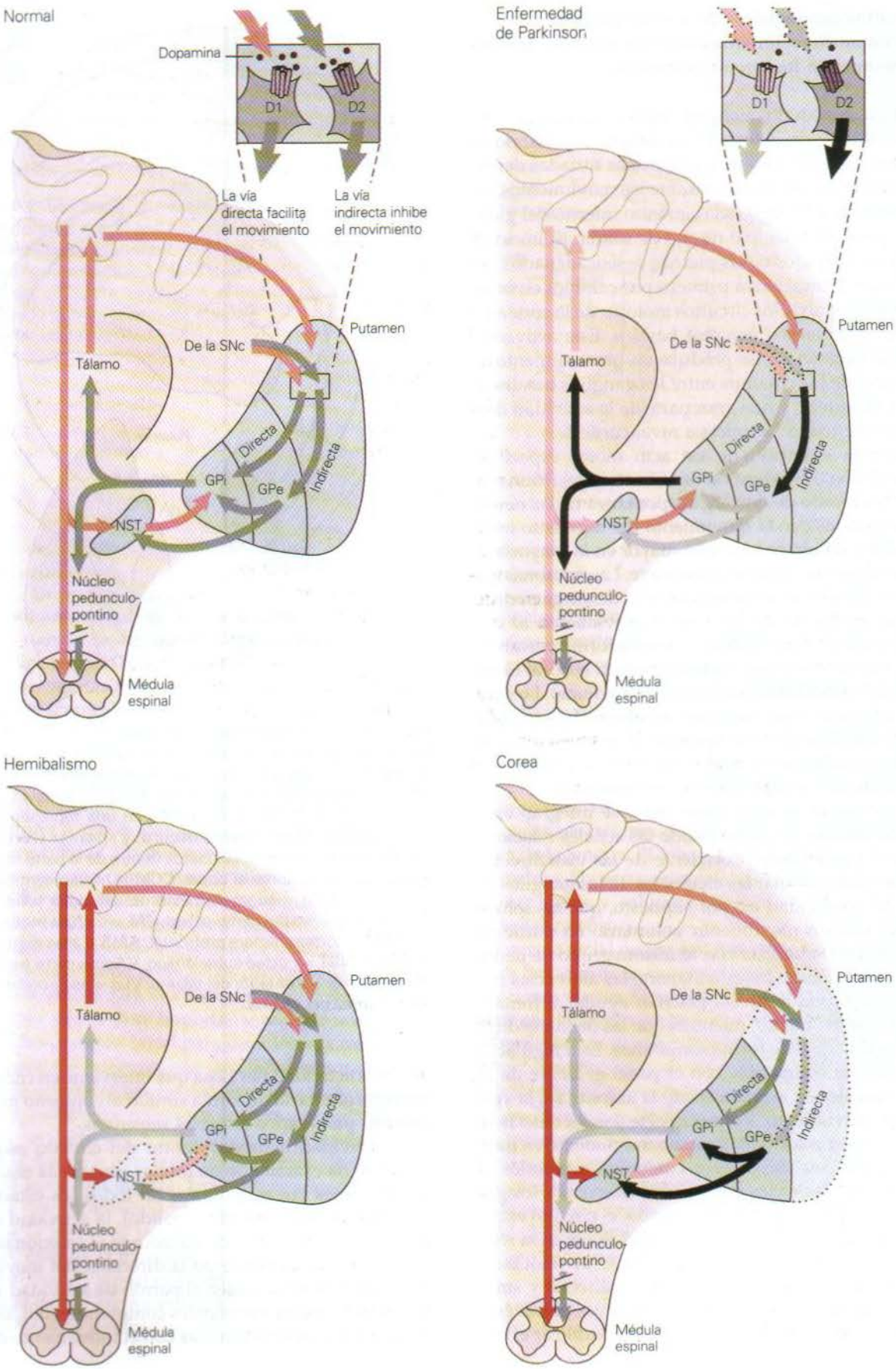


Figura 43-5. **La organización somatotópica del circuito motor entre los ganglios basales, el tálamo y la corteza se muestra en estas proyecciones medial y lateral del cerebro de un mono, junto con las de los ganglios basales y el tálamo.** El circuito motor está dividido en una representación de «cara» **(azul)**, «brazo» **(verde oscuro)** y «pierna» **(verde claro)**. Las **flechas** muestran subcircuitos dentro de la parte del circuito motor correspondiente al brazo. **CCM** = núcleo centromediano del tálamo. **GPe** = segmento externo del globo pálido; **GPi** = segmento interno del globo pálido; **CM** = corteza motora primaria; **CMP** = corteza motora prefrontal; **AMS** = área motora suplementaria; **NST** = núcleo subtalámico; **VApc** = parte parvocelular del núcleo ventral anterior del tálamo; **VLo** = parte oral del núcleo ventrolateral del tálamo.

La actividad neuronal dentro del circuito esqueletomotor se ha examinado en monos durante la realización de diferentes tareas motoras. En todos los estadios del circuito (cortical, estriado y pálido), la actividad de proporciones importantes de las neuronas relacionadas con el movimiento depende de la dirección del movimiento del miembro, sea cual sea el patrón de actividad muscular. Estas células direccionales comprenden del 30 al 50% de las neuronas relacionadas con el movimiento del área


Normal
Dopamina
D1
D2
La vía directa facilita el movimiento
La vía indirecta inhibe el movimiento
Putamen
De la SNc
Tálamo
Directa
Indirecta
GPi
GPe
NST
Núcleo pedunculo-pontino
Médula espinal
Enfermedad de Parkinson
Hemibalismo
Corea

motora suplementaria, la corteza motora, el putamen y el globo pálido. Todas estas neuronas están dispuestas somatotópicamente. En la corteza motora, pero no en los ganglios basales, se han visto muchas células relacionadas con el movimiento cuya activación depende del patrón de actividad muscular. En los primates adiestrados, la actividad en las neuronas relacionadas con el brazo del segmento interno del globo pálido están también claramente en relación con la amplitud y la velocidad.

Estudios combinados del entrenamiento funcional y el registro de células aisladas indican que el circuito esqueletomotor no sólo está implicado en la ejecución del movimiento, sino también en la preparación de éste. En los campos motores precentrales, como la corteza premotora, el área motora suplementaria y la corteza motora, se producen cambios llamativos del ritmo de descarga en algunas neuronas tras la presentación de una señal que especifica la dirección del movimiento del miembro que va a ser realizado posteriormente. Estos cambios de la actividad persisten hasta que se presenta el estímulo que desencadena el movimiento. Por lo tanto, representan un correlato nervioso de uno de los aspectos preparatorios del control motor conocido como «conjunto motor» (Capítulo 38).

La actividad direccionalmente selectiva antes del movimiento también se produce dentro del putamen y del segmento interno del globo pálido. Neuronas individuales de estas estructuras tienden a mostrar *bien* respuestas preparatorias (relacionadas con el conjunto) o bien relacionadas con el movimiento, lo que sugiere que la preparación y la ejecución de la acción motora están mediadas por subcanales separados del circuito esqueletomotor. En el segmento interno del globo pálido, subpoblaciones de neuronas que reciben aferencias del área motora suplementaria tienden a presentar respuestas preparatorias como las del conjunto. Sin embargo, las neuronas que reciben aferencias de la corteza motora tienden a presentar respuestas fásicas relacionadas con el movimiento. Estos diferentes patrones de respuesta apoyan aún más la idea de que el circuito esqueletomotor está compuesto por subcircuitos diferentes que entran en conexión con campos motores precentrales también diferentes (corteza motora, área motora suplementaria y área premotora arqueada). Estos subcircuitos podrían desempeñar funciones bien diferenciadas en el control motor y en la patogenia de los signos y síntomas motores específicos que se presentan en la enfermedad de Parkinson y en otras enfermedades de los ganglios basales.

Figura 43-6 (Página opuesta). **Circuitos entre ganglios basales, tálamo y corteza en condiciones normales y en la enfermedad de Parkinson, el hemibalismo y el corea.** Las conexiones inhibidoras se muestran en forma de **flechas grises y negras,** y las conexiones excitadoras en forma de **flechas rosa y rojas.** La degeneración de la vía dopaminérgica nigroestriada en la enfermedad de Parkinson ocasiona cambios diferenciales de actividad en las dos proyecciones cuerpo estriado-globo pálido, indicadas por variaciones de tono de las flechas de conexión (las **flechas más oscuras** indican aumento de la actividad neuronal, y las **flechas más claras,** reducción de la misma). Las señales de salida de los ganglios basales al tálamo están aumentadas en la enfermedad de Parkinson y disminuidas en el balismo y el corea. **GPe** = segmento externo del globo pálido; **GPi** = segmento interno del globo pálido; **SNc** = parte compacta de la sustancia negra; **NST** = núcleo subtalámico.

Los estudios del circuito oculomotor proporcionan importantes conocimientos sobre el *modus operandi* del circuito esqueletomotor

El circuito oculomotor está implicado en el control de los movimientos intermitentes del ojo. Se origina en los campos oculares motores frontal y suplementario, y se proyecta al cuerpo del núcleo caudado. Éste a su vez envía prolongaciones por las vías directa e indirecta a las zonas laterales de la parte reticulada de la sustancia negra, que se proyecta de nuevo a los campos oculares frontales, así como al tubérculo cuadrigémino superior. La inhibición de la actividad tónica en la parte reticulada de la sustancia negra desinhibe las neuronas de eferencia de las capas profundas del tubérculo cuadrigémino superior, cuya actividad está asociada con las sacudidas oculares. La inactivación de las neuronas de la parte reticulada produce movimientos involuntarios en el lado contralateral. Estas observaciones proporcionan la clave esencial de que el circuito esqueletomotor podría inhibir también neuronas talamocorticales de forma fásica durante el movimiento, lo que facilitaría el movimiento pretendido.

Algunos trastornos del movimiento se producen como consecuencia de desequilibrios en las vías directa e indirecta de los ganglios basales

Se han hecho considerables progresos en el conocimiento de los mecanismos que subyacen a los principales trastornos motores de los ganglios basales. Los *trastornos hipocinéticos* (de los que el ejemplo mejor conocido es la enfermedad de Parkinson) se caracterizan por el deterioro del inicio del movimiento *(acinesia)* y por una menor amplitud y velocidad del movimiento voluntario *(bradicinesia)*. Por lo general, estos signos van acompañados de rigidez muscular (aumento de la resistencia al desplazamiento pasivo) y temblor.

Los *trastornos hipercinéticos* (ejemplos de los cuales son la enfermedad de Huntington y el hemibalismo) se caracterizan por una actividad motora excesiva, cuyos síntomas son movimientos involuntarios *(discinesias)* y reducción del tono muscular *(hipotonía)*. Los movimientos involuntarios pueden ser de diversas formas, como los movimientos lentos y serpenteantes de la atetosis, los movimientos aleatorios y espasmódicos de las extremidades y la región orofacial del corea, los movimientos violentos y de gran amplitud de la parte proximal de las

extremidades del balismo, y las posturas anormales mantenidas y los movimientos más lentos, con contracción simultánea subyacente de los músculos agonistas y antagonistas, de la distonía. A menudo se presentan varios tipos de movimientos involuntarios combinados, y algunos parecen tener una causa subyacente común. El mejor ejemplo es la semejanza entre el corea y el balismo, que pueden no ser más que las formas distal (corea) o proximal (balismo) de un mismo trastorno básico.

En los últimos años, la creación de modelos de trastornos tanto hipocinéticos como hipercinéticos en primates, inducidos por la administración general o local de neurotoxinas selectivas, ha hecho posible el estudio de algunos de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a estos síntomas diversos. Ambos extremos del espectro de los trastornos del movimiento pueden explicarse ahora como trastornos específicos dentro del circuito motor entre los ganglios basales, el tálamo y la corteza. El comportamiento motor normal depende de un equilibrio crítico entre las vías directa e indirecta que van del cuerpo estriado al globo pálido. Dicho de la manera más sencilla, la hiperactividad en la vía indirecta con relación a la directa produce trastornos hipocinéticos, como la enfermedad de Parkinson, y la hipoactividad en la vía indirecta ocasiona el corea y el balismo (Fig. 43-6).

La hiperactividad de la vía indirecta es un factor esencial en los signos parkinsonianos

La enfermedad de Parkinson, descrita por James Parkinson en 1817, es uno de los trastornos motores más frecuentes y afecta hasta a un millón de personas sólo en los Estados Unidos. También es uno de los más estudiados y mejor conocidos. La descripción de Parkinson aún cautiva por su exposición de la postura y los movimientos característicos de los pacientes que sufren esta enfermedad:

> ...movimientos trémulos involuntarios, con reducción de la energía muscular, en partes del cuerpo inactivas, incluso si están apoyadas, con una propensión a inclinar el tronco hacia delante y a pasar de un ritmo de marcha a otro de carrera, mientras que los sentidos y el intelecto se mantienen intactos.

Los síntomas cardinales de la enfermedad son escasez de movimientos espontáneos, acinesia, bradicinesia, aumento del tono muscular (rigidez) y un temblor característico (4 ó 5 por segundo) en reposo. También destaca la marcha arrastrando los pies, así como una postura flexionada y un equilibrio inestable. El aspecto del paciente típico de enfermedad de Parkinson se reconoce al instante y es inolvidable: temblor, expresión facial en forma de máscara, postura flexionada, y escasez y lentitud de movimientos.

La enfermedad de Parkinson es el primer ejemplo de trastorno cerebral debido a la falta de un único neurotransmisor. A mediados de los años cincuenta, Arvid Carlson demostró que el 80% de la dopamina del cerebro se encuentra en los ganglios basales. A continuación, Oleh Horynekiewicz descubrió que el cerebro de los pacientes con enfermedad de Parkinson tiene un déficit de dopamina en el cuerpo estriado, y sobre todo en el putamen. A principios de los años 60 se demostró que la enfermedad de Parkinson se debe en gran parte a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra. Walter Brikmayer y Horynekiewicz advirtieron que la administración intravenosa de L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), la precursora de la dopamina, lograba una corrección llamativa, si bien breve, de los síntomas. La demostración posterior por George Cotzias de que la administración de cantidades gradualmente mayores de L-DOPA por vía oral podría conseguir una mejora significativa y continua de la enfermedad inició la era moderna del tratamiento farmacológico. Incluso con el desarrollo de fármacos antiparkinsonianos nuevos y más eficaces, los beneficios de la quimioterapia por lo general comienzan a desaparecer al cabo de cinco años, al tiempo que se producen molestos efectos secundarios en forma de fluctuaciones de la respuesta motora y discinesias relacionadas con el fármaco.

La investigación de la enfermedad de Parkinson ha sido revitalizada recientemente por el descubrimiento por parte de William Langston de que los drogadictos expuestos a un derivado de la petidina, la 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) padecen un estado parkinsoniano profundo. Esta observación impulsó una intensa investigación sobre la función de las toxinas exógenas en la patogenia de la enfermedad de Parkinson y el desarrollo de un modelo animal (en primates) para su estudio experimental. Basándose sobre todo en los estudios con primates tratados con MPTP, se ha desarrollado un modelo de trabajo de la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Según este modelo, la pérdida de aferencias dopaminérgicas desde la parte compacta de la sustancia negra hasta el cuerpo estriado induce una mayor actividad de la vía indirecta y una menor actividad de la vía directa (véase la Fig. 43-6), debido a los diferentes efectos de la dopamina sobre ambas vías (a través de los receptores D1 y D2, respectivamente). Ambos cambios provocan un aumento de actividad en el segmento interno del globo pálido, lo que causa una mayor inhibición de las neuronas talamocorticales y tegmentales del mesencéfalo, y de esta forma la aparición de los síntomas hipocinéticos de la enfermedad.

Experimentos con monos tratados con MPTP han mostrado cambios significativos de la actividad neuronal a lo largo de la vía indirecta. Por ejemplo, los estudios de registros con microelectrodos han revelado que la actividad tónica está disminuida en el segmento externo del globo pálido, pero aumentada en el núcleo subtalámico y en el segmento interno del globo pálido. Los cambios de la descarga tónica en el globo pálido (y los signos motores anormales) se invierten tras la administración general de apomorfina, un agonista de los receptores de la dopa-

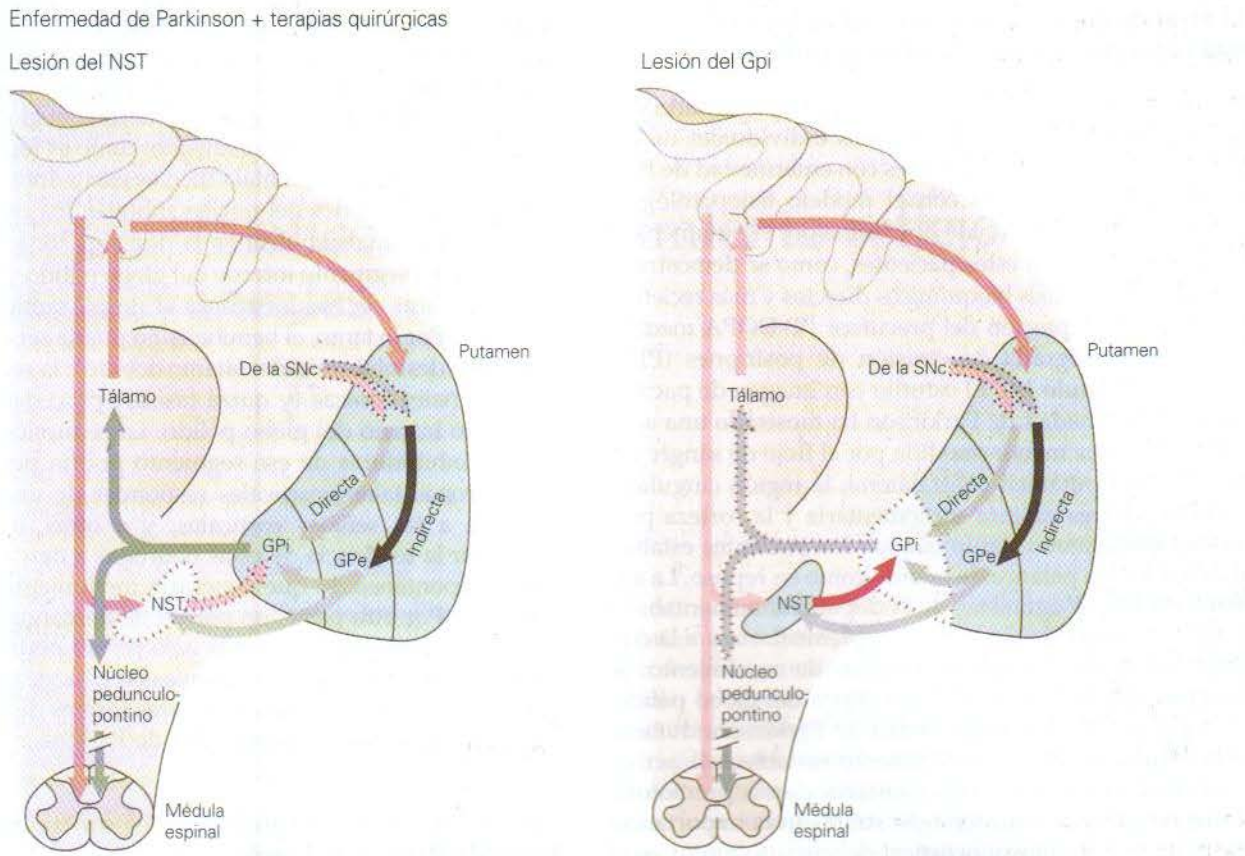


Figura 43-7. Lugares de intervención quirúrgica en la enfermedad de Parkinson. Las lesiones del núcleo subtalámico (izquierda) o del segmento interno del globo pálido (derecha) reducen con eficacia los signos y las discinesias parkinsonianos al normalizar o eliminar, respectivamente, las eferencias anormales y excesivas procedentes del segmento interno del globo pálido. **GPe** = segmento externo del globo pálido; **GPi** = segmento interno del globo pálido; **NST** = núcleo subtalámico; **SNc** = parte compacta de la sustancia negra.

mina. La excesiva actividad de la vía indirecta en el núcleo subtalámico parece ser un factor importante en la producción de signos parkinsonianos, ya que la lesión del núcleo subtalámico, que reduce el exceso de impulsos excitadores sobre el segmento interno del globo pálido, mejora notablemente los signos parkinsonianos en los monos tratados con MPTP. La inactivación selectiva de la parte *sensitivomotora* del núcleo subtalámico o del segmento interno del globo pálido es suficiente para mejorar los signos motores cardinales de la enfermedad de Parkinson (acinesia, temblor y rigidez) en animales tratados con MPTP (Fig. 43-7). Las lesiones quirúrgicas de la parte posterior (sensitivomotora) del segmento interno del globo pálido (palidotomía) en los pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada y que no responden al tratamiento médico es también muy eficaz para corregir los signos parkinsonianos. La palidotomía ha vuelto a utilizarse en los últimos años como tratamiento eficaz en los pacientes con enfermedad avanzada, cuyos síntomas son difíciles de controlar sólo con medicamentos y que experimentan complicaciones motoras inducidas por los fármacos (como se verá más adelante).

Por lo tanto, los síntomas hipocinéticos de la enfermedad de Parkinson parecen ser el resultado de un aumento de señales (inhibidoras) del segmento interno del globo pálido debido a un incremento de impulsos (excitadores) del núcleo subtalámico. Por tanto, la acinesia y la bradicinesia ya no se consideran como signos negativos que reflejan la pérdida de función de los ganglios basales, sino más bien como signos positivos que, como la rigidez y el temblor, se deben a una actividad excesiva y anormal en estructuras intactas. Esta actividad motora anormal puede corregirse mediante la reducción o la abolición de las eferencias patológicas.

Además de aumentar las eferencias tónicas del segmento interno del globo pálido en los monos tratados con MPTP, la actividad fásica también cambia. Estos cambios del *patrón* de descargas en los ganglios basales puede que sean tan importantes como los cambios en el ritmo de descarga. De hecho, datos recientes indican que el temblor podría obedecer a un aumento de la sincronización de la descarga osciladora dentro de los núcleos de los ganglios basales. Las diferencias en los patrones temporoespaciales y en las descargas podrían explicar la diversidad de los síntomas clínicos en los distintos trastornos hipercinéticos.

El nivel de dopamina en los ganglios basales está reducido en la enfermedad de Parkinson

Las mediciones de la dopamina en el cuerpo estriado y la actividad metabólica de los núcleos individuales de los ganglios basales en los pacientes con enfermedad de Parkinson son compatibles con el modelo fisiopatológico propuesto. La captación de dopamina por el putamen está muy reducida en estos pacientes, como se demostraba antes por los análisis bioquímicos directos y más recientemente por la captación del precursor ^{18}F-DOPA medida mediante tomografía de emisión de positrones (PET) (véase el Capítulo 19). El estudio con imagen de pacientes con enfermedad de Parkinson ha mostrado una actividad sináptica menor (medida por el flujo de sangre activada en el putamen contralateral, la región cingulada anterior, el área motora suplementaria y la corteza prefrontal dorsolateral) tanto cuando los pacientes estaban moviendo una palanca de mando como en reposo. La administración de agonistas de la dopamina aumentaba el flujo sanguíneo al área motora suplementaria y a la cingulada anterior durante las pruebas de movimiento. Se ha visto que la destrucción quirúrgica del globo pálido, en los pacientes con enfermedad de Parkinson, durante esta misma prueba de movimiento restablece la actividad en el área motora suplementaria y en la premotora. Estos estudios de neuroimagen subrayan la importancia de la parte palidotalamocortical del circuito motor en el movimiento normal y en la producción de acinesia y bradicinesia.

La hipoactividad de la vía indirecta es un factor esencial en los trastornos hipercinéticos

Los movimientos involuntarios en los pacientes con trastornos de los ganglios basales pueden deberse a lesiones bien definidas de esos núcleos o a desequilibrios del sistema neurotransmisor. Aparte de la enfermedad de Parkinson, el trastorno de los ganglios basales sobre el cual la neuropatología tiene menos dudas es el hemibalismo. En los seres humanos, las lesiones (por lo general debidas a pequeños ictus) restringidas al núcleo subtalámico pueden generar movimientos involuntarios, y a menudo violentos, de las extremidades contralaterales (el nombre de «balismo» procede de la semejanza superficial con los movimientos de lanzamiento). Además de los movimientos involuntarios de la parte proximal de los miembros pueden manifestarse movimientos involuntarios de partes más distales en forma de un serpenteado irregular (coreico) o más continuo.

Las lesiones experimentales del núcleo subtalámico en monos muestran que las discinesias sólo se producen cuando las lesiones se provocan de forma selectiva en el núcleo, dejando intactas las proyecciones adyacentes del segmento interno del pálido al tálamo. Estudios más recientes, en los que se han combinado lesiones selectivas, registros con microelectrodos e imágenes funcionales, han aportado nuevos conocimientos sobre la fisiopatología del balismo y de los trastornos hipercinéticos en general. Las eferencias del segmento interno del globo pálido están *reducidas* en el hemibalismo, como es lógico si la proyección del núcleo subtalámico es excitadora. Las lesiones experimentales del núcleo subtalámico en monos reducen de forma significativa la descarga tónica de las neuronas del segmento interno del globo pálido y las respuestas fásicas de esas neuronas al desplazamiento del miembro. Por lo tanto, el hemibalismo puede ser el resultado de la desinhibición del tálamo debido a la reducción de las señales tónicas (y quizá fásicas) procedentes del segmento interno del globo pálido. La reducción de las señales inhibidoras de ese segmento podría permitir a las neuronas talamocorticales responder de una forma excesiva a las señales corticales, y a otras, o podría aumentar la tendencia de estas neuronas a descargar de forma espontánea, lo que generaría movimientos involuntarios. Por otra parte, un patrón de descarga modificado (en vez de un ritmo más bajo *per se*) podría tener gran importancia. En concordancia con esta idea, la palidotomía alivia el hemibalismo y otras formas de discinesia, y los signos de la enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Huntington es un trastorno hipercinético hereditario

El otro trastorno hipercinético asociado con más frecuencia con una disfunción de los ganglios basales es la enfermedad de Huntington. Esta enfermedad afecta a hombres y mujeres con la misma frecuencia, de 5 a 10 por 100 000. Se distingue por cinco características: herencia, corea, trastornos del comportamiento o psiquiátricos, deterioro cognitivo (demencia) y muerte a los 15 a 20 años de su inicio. En la mayoría de los pacientes la enfermedad se inicia en la tercera a quinta década de la vida. Muchas personas ya han tenido hijos cuando se les diagnostica la enfermedad.

El gen de la enfermedad de Huntington ya ha sido identificado

La enfermedad de Huntington es uno de los primeros trastornos humanos complejos que ha sido rastreado hasta un único gen, que pudo identificarse mediante cartografía de polimorfismos genéticos (véase el Recuadro 3-3). Esta enfermedad representa un trastorno autosómico dominante muy penetrante con un defecto genético en el cromosoma 4. El gen codifica una gran proteína, la huntingtina, cuya función aún no ha sido determinada (Capítulo 3). Esta proteína normalmente está localizada en el citoplasma. Como ya hemos visto en el Capítulo 3, el primer exón del gen contenía repeticiones de la secuencia de trinucleótidos CAG, que codifica el aminoácido glutamina. Las personas normales tienen menos de 40 duplicados de CAG en el primer exón, pero los pacientes

con enfermedad de Huntington tienen más de 40. Los que poseen entre 70 y 100 padecen la enfermedad siendo jóvenes. Una vez superados los 40 ejemplares, los duplicados se vuelven inestables y tienden a aumentar de generación en generación, fenómeno que explica la «anticipación» genética, o inicio de la enfermedad en los hijos antes que en su progenitor.

En la investigación dirigida a determinar por qué los duplicados de CAG en el primer exón causaban la enfermedad, se expresó el primer exón procedente de la proteína huntingtina humana mutante en ratones, y se vio que era suficiente para causar un fenotipo neurológico progresivo. La expresión de este exón producía la acumulación de múltiples inclusiones intranucleares compuestas de una proteína, la huntingtina. Una acumulación similar de esa proteína se ha descubierto ahora en los núcleos de las células cerebrales procedentes de pacientes con enfermedad de Huntington.

Se ha desarrollado un modelo de esa enfermedad en *Drosophila* mediante la expresión de un fragmento amino terminal de la huntingtina humana con 2, 75 y 120 residuos de glutamina duplicados. Al expresar este fragmento en las neuronas fotorreceptoras del ojo compuesto de la mosca, la huntingtina expandida por poliglutamina inducía una degeneración neuronal de una manera muy parecida a como lo hace en las neuronas humanas. La edad de inicio y la intensidad de la degeneración neuronal también estaban en relación con la longitud de la duplicación, y la localización nuclear de la huntingtina presagiaba igualmente la degeneración neuronal.

Se ha creado, por último, un modelo celular de la enfermedad de Huntington mediante el traspaso del gen mutante de Huntington a las neuronas cultivadas del cuerpo estriado. Aquí el gen indujo neurodegeneración por un mecanismo apoptótico, que es compatible con la idea de que la proteína de Huntington actúa sobre el núcleo para inducir apoptosis. El bloqueo de la localización nuclear de la huntingtina mutante anula su capacidad para formar inclusiones intranucleares e inducir la apoptosis. Sin embargo, la muerte apoptótica no está en relación con la formación de inclusiones intranucleares. La huntingtina de longitud completa forma inclusiones muy raras veces, lo que hace posible que las inclusiones intranucleares no intervengan de forma causal en la muerte inducida por la huntingtina mutante. De hecho, la exposición de las neuronas estriadas traspasadas en condiciones que suprimían la formación de inclusiones indujo un aumento de muertes inducidas por la huntingtina. Estos hallazgos sugieren que la huntingtina mutante puede actuar dentro del núcleo para inducir neurodegeneración, pero que las propias inclusiones intranucleares pueden reflejar un mecanismo de defensa destinado a proteger de la muerte inducida por la huntingtina en vez de reflejar un mecanismo de muerte celular.

Aunque la enfermedad de Huntington se caracteriza por una gran pérdida de neuronas en el cerebro, las lesiones patológicas se observan en primer lugar en el cuerpo estriado. Parece existir un mecanismo común para los movimientos coreiformes de la enfermedad de Huntington y los discinéticos del hemibalismo. Las neuronas del cuerpo estriado que originan la vía indirecta se pierden de forma preferente. Como resultado se reduce la inhibición de las neuronas en la parte externa del globo pálido, lo que causa una descarga excesiva de esas neuronas y la inhibición de las neuronas del núcleo subtalámico. La inactivación *funcional* del núcleo subtalámico que resulta de ello podría explicar los síntomas coreiformes que, en los primeros estadios de la enfermedad, recuerdan a los que se producen en el hemibalismo. La rigidez y la acinesia de la enfermedad de Huntington avanzada se asocian con la pérdida de las neuronas del cuerpo estriado que se proyectan al segmento interno del globo pálido. Esta pérdida reduciría la inhibición en ese segmento y de esa forma aumentaría la activación en esas neuronas.

Las discinesias inducidas por fármacos, que recuerdan mucho a las del corea, son un efecto secundario del tratamiento de reposición de dopamina en la enfermedad de Parkinson. La fisiopatología de estas discinesias inducidas farmacológicamente puede ser en parte similar a la del corea en la enfermedad de Huntington: una excesiva inhibición dopaminérgica de las neuronas del cuerpo estriado que se proyectan al segmento externo del globo pálido, lo que induce una menor inhibición de las neuronas de ese segmento y una inhibición excesiva del núcleo subtalámico por las neuronas hiperactivas del segmento externo del globo pálido. La disminución de la actividad en el núcleo subtalámico reduciría las eferencias procedentes del segmento interno del globo pálido, de manera similar a la que sucede tras la inactivación directa del núcleo subtalámico por lesiones quirúrgicas. Esta disminución de señales excitadoras sobre el segmento interno del globo pálido se complicaría por la estimulación dopaminérgica excesiva de las neuronas del cuerpo estriado de la vía directa y el aumento de las señales inhibidoras al segmento interno del globo pálido que resultaría de ello. Como al principio del tratamiento la administración de L-DOPA no produce discinesias en personas normales o en los pacientes con enfermedad de Parkinson, los síntomas probablemente se deben a una regulación al alza del receptor, a supersensibilidad, y a alteraciones de la expresión génica causadas por la administración prolongada del fármaco. Las dosis intermitentes de L-DOPA parecen representar un factor importante en la aparición de las discinesias inducidas por fármacos.

La muerte de las células neuronales inducida por el glutamato contribuye a la aparición de la enfermedad de Huntington

El glutamato es el principal transmisor excitador del sistema nervioso central. Excita prácticamente a todas las neuronas centrales y está presente en los terminales ner-

viosos en una gran concentración (10^{-3} M). En la transmisión sináptica normal, el glutamato extracelular aumenta de forma transitoria y esta elevación está restringida a la hendidura sináptica. En contraste con ello, los aumentos difusos mantenidos del glutamato extracelular destruyen las neuronas. Este mecanismo de muerte celular se produce sobre todo por la acción persistente del glutamato sobre el tipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores de glutamato y el flujo excesivo hacia dentro de Ca^{2+} que resulta de ello (Capítulo 12). El exceso de Ca^{2+} tiene varias consecuencias lesivas que llevan a la citotoxicidad y la muerte celular. En primer lugar, puede activar proteasas dependientes del calcio (calpaínas). En segundo lugar, el Ca^{2+} activa la fosfolipasa A_2, que libera ácido araquidónico, lo que induce la producción de eicosanoides, sustancias que producen inflamación y radicales libres que causan lesión tisular.

Se cree que los cambios tóxicos producidos por el glutamato, conocidos como *excitotoxicidad glutamática*, son los que causan lesión y muerte celular tras una lesión cerebral aguda, como un ictus o una crisis convulsiva excesiva. Además, la excitotoxicidad puede contribuir a la aparición de enfermedades degenerativas crónicas del cerebro, como la enfermedad de Huntington. Se ha demostrado que la inyección de agonistas de NMDA en el cuerpo estriado de la rata reproduce el patrón de pérdida neuronal característico de esa enfermedad. Por lo tanto, es posible que el gen alterado del cromosoma 4 produzca una anomalía que lleve a la activación excesiva de los receptores de NMDA o a la liberación de glutamato.

Los ganglios basales también intervienen en las funciones de cognición, estado de ánimo y comportamiento no motor

Algunos circuitos de los ganglios basales están implicados en aspectos no motores del comportamiento. Estos circuitos se originan en las regiones prefrontal y límbica de la corteza e implican áreas específicas del cuerpo estriado, el globo pálido y la sustancia negra.

El *circuito prefrontal dorsolateral* se origina en las áreas de Brodmann 9 y 10, y se proyecta a la cabeza del núcleo caudado, que a su vez lo hace por las vías directa e indirecta a la parte dorsomedial del segmento interno del globo pálido y a la parte reticulada anterior de la sustancia negra. Prolongaciones de estas regiones terminan en los núcleos talámicos ventral anterior y medial dorsal, que a su vez lo hacen en el área prefrontal dorsolateral. El circuito prefrontal dorsolateral se ha visto implicado en términos generales en las llamadas «funciones ejecutivas» (Capítulo 19). Éstas incluyen tareas como la organización de las respuestas funcionales y la utilización de las capacidades verbales para la resolución de problemas. La lesión de la corteza prefrontal dorsolateral o de partes subcorticales del circuito se asocia con diversas anomalías funcionales relacionadas con esas funciones cognitivas.

El *circuito orbitofrontal lateral* se origina en la corteza prefrontal lateral y se proyecta hacia la parte ventromedial del núcleo caudado. La vía procedente del núcleo caudado sigue la del circuito dorsolateral (a través del segmento interno del globo pálido y la parte reticulada de la sustancia negra, y desde allí al tálamo) y vuelve a la corteza orbitofrontal. La corteza orbitofrontal lateral parece desempeñar un papel fundamental en la mediación de las respuestas empáticas y socialmente apropiadas. La lesión de esta zona se asocia con irritabilidad, labilidad emocional, incapacidad para actuar de una manera socialmente correcta y falta de empatía. Un trastorno neuropsiquiátrico que se cree asociado con las alteraciones de la corteza y el circuito orbitofrontal lateral es el síndrome obsesivo-compulsivo (Capítulo 61).

El circuito *cingulado anterior* nace en la circunvolución anterior del cuerpo calloso y se proyecta hacia la parte ventral del cuerpo estriado. Ésta también recibe señales «límbicas» procedentes del hipocampo, el núcleo amigdalino y las cortezas entorrinales. Las proyecciones de la parte ventral del cuerpo estriado van dirigidas a la parte ventral y rostromedial del globo pálido y a la parte reticulada de la zona rostrodorsal de la sustancia negra. A partir de aquí, la vía continúa a las neuronas de la parte paramediana del núcleo dorsomedial del tálamo, que a su vez se proyecta hacia la corteza anterior del cuerpo calloso. El circuito cingulado anterior parece intervenir de forma importante en la conducta motivada, y puede transportar estímulos de refuerzo a áreas difusas de los ganglios basales y la corteza mediante aferencias que pasan a través de las áreas ventrales del tegmento y la parte compacta de la sustancia negra. Estas aferencias pueden tener una función importante en el aprendizaje de procedimientos (véase el Capítulo 62). La lesión bilateral de la región anterior del cuerpo calloso puede causar mutismo acinético, una enfermedad caracterizada por un deterioro profundo del inicio de los movimientos.

En general, los trastornos asociados con disfunción de la corteza prefrontal y los circuitos entre los ganglios basales, el tálamo y la corteza implican acción, más que percepción o sensación. Estos trastornos se asocian tanto con una intensificación de la acción (impulsividad) como con una acción aplanada (apatía). El comportamiento obsesivo-compulsivo puede considerarse como una forma de hiperactividad. Se piensa que los trastornos del estado de ánimo asociados con una disfunción del circuito abarcan ambos extremos, desde la manía a la depresión. Tanto la dopamina como la serotonina, dos aminas biógenas que regulan la actividad neuronal dentro de los circuitos, son importantes para la depresión (Capítulo 61).

Estas observaciones sugieren que los mecanismos nerviosos que subyacen a los trastornos complejos del comportamiento podrían ser análogos a las disfunciones de los circuitos motores descritos en este capítulo. Así pues, la esquizofrenia podría ser considerada como una «enfermedad de Parkinson de la mente». Según esta analo-

gía, los síntomas esquizofrénicos surgirían por una regulación desordenada de los circuitos prefrontales. De forma similar, otros síntomas cognitivos y emocionales podrían ser equivalentes a trastornos motores como temblor, discinesia y rigidez.

Resumen

En 1949, Linus Pauling revolucionó el pensamiento médico al acuñar el término de «enfermedad molecular». Él y sus colaboradores observaron la alteración de la movilidad electroforética de la hemoglobina S y dedujeron que la anemia drepanocítica, una enfermedad que se sabe que es genética, podría explicarse por una mutación de un gen para una proteína específica. Un decenio más tarde, Vernon Ingram demostró que esta alteración de la carga se produce en la secuencia aminoácido de la hemoglobina S, donde un residuo de ácido glutámico es sustituido por valina. Este cambio de un único residuo cargado negativamente en la hemoglobina normal por otro neutro explica las propiedades moleculares alteradas de la hemoglobina S, y éstas a su vez explican las diferencias intermoleculares y el amontonamiento celular alterado de los hematíes falciformes. Por lo tanto, un solo cambio molecular es fundamental para comprender la anatomía patológica, los síntomas y el pronóstico del paciente.

Así como la explicación de otras enfermedades puede no ser tan sencilla, es un principio fundamental de la medicina moderna que todas las enfermedades tienen una base molecular. La investigación de la enfermedad de Parkinson y la miastenia grave concienció por primera vez a la comunidad médica que componentes particulares de las sinapsis químicas podrían ser objetivos específicos de enfermedad. En la miastenia grave, el objetivo molecular es el receptor de acetilcolina. En las enfermedades de los ganglios basales están alterados algunos componentes de la síntesis, el empaquetado o el recambio de la dopamina y la serotonina. Las causas de las alteraciones de esos lugares, ya sean genéticas, infecciosas, tóxicas o degenerativas, son aún desconocidas. Aunque hemos identificado el gen mutante de la enfermedad de Huntington, aún no sabemos nada sobre la función de la proteína que codifica ese gen de tipo natural. Es evidente que el tratamiento racional de las enfermedades del metabolismo de los transmisores precisa un conocimiento amplio de la transmisión sináptica en las vías afectadas.

Mahlon R. DeLong

Lecturas seleccionadas

Albin RL. 1995. The pathophysiology of chorea/ballism and parkinsonism. Parkinsonism and Related Disorders 1:3-11.

Brooks DJ. 1995. The role of the basal ganglia in motor control: contributions from PET. J Neurol Sci 128:1-13.

Chesselet MF, Delfs JM. 1996. Basal ganglia and movement disorders: an update. Trends Neurosci 19:417-422.

Graybiel AM. 1995. Building action repertoires: memory and learning functions of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 5:733-741.

Wichmann T, DeLong MR. 1996. Functional and pathological models of the basal ganglia. Curr Opin Neurobiol 6:751-758.

Referencias

Albin RL, Young AB, Penney JB. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 12:366-375.

Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. 1990. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, 'prefrontal' and 'limbic' functions. Prog Brain Res 85:119-146.

Baron MS, Vitek JL, Bakay RAE, Green J, Kaneoke Y, Hashimoto T, Turner RS, Woodard JL, Cole SA, McDonald WM, DeLong MR. 1996. Treatment of advanced Parkinson's disease by GPi pallidotomy: 1 year pilot-study results. Ann Neurol 40:355-366.

Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. 1990. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. Science 249:1436-1438.

Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, Russell D, Martin D, Lapchak PA, Collins F, Hoffer BJ, Gerhardt GA. 1996. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. Nature 380:252-255.

Gerfen CR. 1995. Dopamine receptor function in the basal ganglia. Clin Neuropharmacol 18:S62-S177.

Hikosaka O, Matsumara M, Kojima J, Gardiner TW. 1993. Role of basal ganglia in initiation and suppression of saccadic eye movements. In: N Mano, I Hamada, M DeLong (eds.). *Role of the Cerebellum and Basal Ganglia in Voluntary Movement.* Amsterdam: Elsevier.

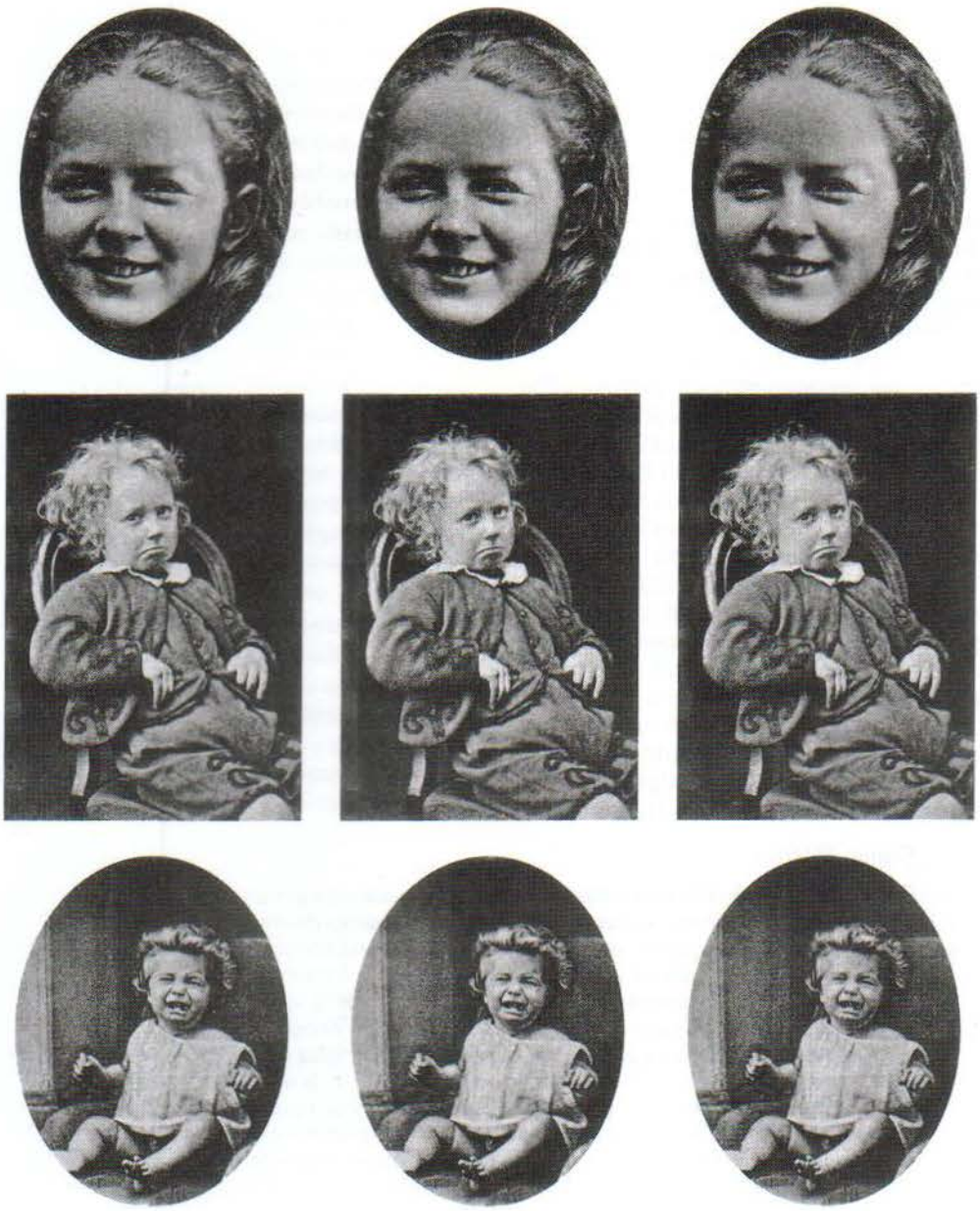
Hoover JE, Strick PL. 1993. Multiple output channels in the basal ganglia. Science 259:819-821.

Kordower JH, et al. 1995. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. N Engl J Med 332:1118-1124.

Marsden CD, Obeso JA. 1994. The functions of the basal ganglia and the paradox of sterotaxic surgery in Parkinson's disease. Brain 117:877-897.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen C. 1981. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas.* 2nd ed. Berlin: Springer.

Parte VII



VII Homeostasias de la estimulación, la emoción y el comportamiento

MUCHOS ASPECTOS DEL COMPORTAMIENTO, EN ESPECIAL el emocional y el homeostático, son inconscientes y están mediados de forma casi refleja por sistemas del cerebro implicados en la alimentación, la ingestión de bebidas, la regulación de la temperatura y el sexo.

Por ello, experimentamos estados emocionales no sólo de manera consciente, sino también inconsciente. Los elementos cognitivos de las emociones están mediados por vías que ponen en contacto el núcleo amigdalino con la corteza cerebral. Las respuestas autónomas, endocrinas y motoras esqueléticas inconscientes dependen de zonas subcorticales del sistema nervioso, en especial de conexiones entre los núcleos de la amígdala, el hipotálamo y el tronco encefálico. Estas respuestas inconscientes preparan el cuerpo para la acción y comunican estados emocionales a otras personas. Una cuestión esencial de la neurobiología de la emoción es si las respuestas somáticas preceden a nuestra conciencia cognitiva de un estado emocional o siguen a una «idea emocional» que es en gran parte cognitiva.

Empezaremos el estudio de estos sistemas por el tronco encefálico. La importancia clínica de esta pequeña región del sistema nervioso central, localizada entre la médula espinal y el diencéfalo, es desproporcionada para su tamaño. La lesión del tronco encefálico puede afectar profundamente a procesos motores y sensitivos, porque contiene todos los fascículos ascendentes que llevan información sensitiva desde la superficie del cuerpo a la corteza cerebral, y todos los fascículos descendentes que proceden de la corteza cerebral y envían órdenes motoras a la médula espinal. La lesión del tronco encefálico también puede afectar a la consciencia, porque contiene el locus coeruleus, un centro considerado como fundamental para la atención y, por lo tanto, para las funciones cognitivas. De hecho, por lo menos, la mitad de todas las neuronas no adrenérgicas del encéfalo están agrupadas en este pequeño núcleo. Finalmente, el tronco encefálico contiene neuronas que controlan la respiración y el latido cardíaco, así como grupos nucleares que dan origen a la mayoría de los pares craneales que inervan la cabeza y el cuello.

Una de las funciones del sistema nervioso es mantener la estabilidad del medio interno. Los procesos homeostáticos del sistema nervioso han intrigado a algunos de los fundadores de la fisiología moderna, entre ellos, Claude Bernard, Walter B. Cannon y Walter Hess.

Las neuronas que controlan el medio interno están concentradas en el hipotálamo, una pequeña zona del diencéfalo que representa menos del 1 % del volumen total del encéfalo. El hipotálamo, con estructuras íntimamente enlazadas con el tronco encefálico y el sistema límbico, actúa directamente sobre el medio interno gracias a su control del sistema endocrino y el sistema nervioso autónomo, e indirectamente a través de su control de los estados emocionales y de motivación. Además de regular comportamientos motivados específicos, el hipotálamo, junto con el tronco encefálico por debajo y la corteza cerebral por encima, mantiene un estado general de estimulación que va de la agitación y la vigilia a la somnolencia y el estupor.

Seis son los sistemas nerviosos del tronco encefálico que regulan los sistemas sensitivo, motor y de estimulación. Las vías dopaminérgicas que ponen en contacto al mesencéfalo con el sistema límbico y la corteza son particularmente importantes porque están implicadas en el refuerzo del comportamiento y contribuyen con ello al estado de motivación. Se piensa que los fármacos adictivos, como la nicotina, el alcohol, los opiáceos y la cocaína, ejercen sus acciones al apropiarse de las vías nerviosas que refuerzan de manera positiva comportamientos esenciales para la supervivencia.

Parte VII

Capítulo 44. Tronco encefálico, comportamiento reflejo y pares craneales

Capítulo 45. Regulación de la sensibilidad, el movimiento y la consciencia por el tronco encefálico

Capítulo 46. Convulsiones y epilepsia

Capítulo 47. Dormir y soñar

Capítulo 48. Trastornos del sueño y la vigilia

Capítulo 49. El sistema nervioso autónomo y el hipotálamo

Capítulo 50. Estados y sensaciones emocionales

Capítulo 51. Estados de motivación y adictivos

44

Tronco encefálico, comportamiento reflejo y pares craneales

Los pares craneales son funcionalmente homólogos a los nervios medulares

Los pares craneales salen del cráneo en grupos y por ello pueden lesionarse juntos

Los pares craneales sustentan las funciones sensitivas y motoras de la cara y la cabeza y las funciones autónomas del cuerpo

Los núcleos de los pares craneales siguen el plan básico de las estructuras sensitivas y motoras de la médula espinal

Los núcleos sensitivos

Los núcleos motores

El tronco encefálico se desvía de la organización de la médula espinal en dos aspectos importantes

Los conjuntos neuronales de la formación reticular del tronco encefálico coordinan reflejos y comportamientos sencillos mediados por los pares craneales

Resumen

En los vertebrados primitivos (reptiles, anfibios y peces), el encéfalo anterior (prosencéfalo) representa tan sólo una pequeña parte, y está dedicado principalmente al procesamiento olfatorio y a la integración de las funciones autónomas y endocrinas con los comportamientos básicos necesarios para la supervivencia: alimentación, bebida, reproducción sexual, sueño y respuestas de emergencia. Estas funciones básicas son organizadas por el tronco encefálico y constan de respuestas motoras estereotipadas relativamente sencillas. La alimentación, por ejemplo, implica la coordinación de las funciones de masticar, chupar y tragar, respuestas motoras que son controladas por conjuntos de neuronas locales del tronco encefálico.

Aunque estamos acostumbrados a pensar que el comportamiento humano se origina principalmente en el prosencéfalo, muchas respuestas humanas complejas, como la alimentación, están compuestas de respuestas motoras estereotipadas relativamente sencillas que están dirigidas por el tronco encefálico. Un indicador llamativo de este patrón de organización en los seres humanos es el caso infrecuente de los niños que nacen sin prosencéfalo (hidrocéfalo). Resulta sorprendentemente difícil distinguir a un recién nacido hidrocefálico de un niño normal. Aquéllos también lloran, sonríen, chupan y mueven ojos, cara, brazos y piernas. Como nos lo muestran estos tristes casos, el tronco encefálico puede organizar prácticamente casi el repertorio del comportamiento del recién nacido.

En este capítulo y en el siguiente examinaremos la función que desempeña el tronco encefálico en el comportamiento. Revisaremos los pares craneales y su origen en el tronco encefálico, así como los grupos de neuronas de circuito local del tronco encefálico que organizan las funciones sencillas que afectan a la cara y la cabeza. En el capítulo siguiente exploraremos la forma en que el tronco encefálico actúa por medio de largas vías ascendentes y descendentes hacia el prosencéfalo y la médula espinal, para regular el comportamiento que se organiza a otros niveles del sistema nervioso.

El tronco encefálico y los componentes motor y sensitivo de la médula espinal tienen una estructura similar. Sin embargo, las partes del tronco encefálico relacionadas con los pares craneales son mucho más complejas que las correspondientes de la médula espinal relacionadas con los nervios medulares, porque los pares craneales sirven para mediar sistemas reguladores más complejos. La parte esencial del tronco encefálico, es decir, la *formación reticular*, es homóloga a la sustancia gris intermedia de la médula espinal, y es igualmente más compleja. Sin embargo, al igual que en la médula espinal, la formación reticular del tronco encefálico también contie-

Cuadro 44-1. Funciones de los pares craneales

Par craneal	Tipo de nervio	Funciones
(I) Olfatorio	Sensitivo	Olfato.
(II) Óptico	Sensitivo	Visión.
(III) Motor ocular común	Motor	Motor extraocular: inerva todos los músculos externos del ojo, excepto el oblicuo mayor y el recto externo (véanse los pares IV y VI), más el músculo estriado del párpado. Autónomo: media en la contracción pupilar y en la acomodación del cristalino para la visión de cerca.
(IV) Patético	Motor	Motor extraocular: inerva el músculo oblicuo mayor.
(V) Trigémino	Mixto	Sensitivo: sensaciones cutáneas y propioceptivas de piel, músculos y articulaciones de la cara y la boca, e inervación sensitiva de dientes y maxilares. Motor: inerva los músculos de la masticación, más el del martillo, el periestafilino externo, el músculo milohioideo y el vientre anterior del músculo digástrico.
(VI) Motor ocular externo	Motor	Motor extraocular: inerva el músculo recto externo.
(VII) Facial	Mixto	Sensitivo: media en la sensación de la piel del conducto auditivo externo y en el gusto de los dos tercios anteriores de la lengua. Motor: inerva los músculos de la expresión facial, más el estilohioideo, el del estribo y el vientre posterior del músculo digástrico. Autónomo: inerva todas las glándulas salivales, excepto la parótida, así como las glándulas lagrimales y los vasos del cerebro.
(VIII) Auditivo	Sensitivo	Oído y sentido del movimiento (aceleración angular y lineal).
(IX) Glosofaríngeo	Mixto	Sensitivo: media en el gusto del tercio posterior de la lengua y en las sensaciones del paladar posterior y las fosas amigdalinas y del seno carotídeo. Motor: inerva el músculo estilofaríngeo. Autónomo: inerva la glándula parótida.
(X) Vago (neumogástrico)	Mixto	Sensitivo: media en las sensaciones de la parte posterior de la faringe, en las sensaciones viscerales de faringe, laringe, órganos torácicos y abdominales; y en las gustativas de la parte posterior de la lengua y la cavidad bucal. Motor: inerva los músculos estriados de laringe y faringe. Autónomo: inerva músculos lisos y glándulas de los aparatos digestivo, pulmonar y cardiovascular en cuello, tórax y abdomen.
(XI) Accesorio (espinal)	Motor	Inerva los músculos trapecio y esternocleidomastoideo.
(XII) Hipogloso	Motor	Inerva los músculos intrínsecos de la lengua.

Exploración clínica	Síntomas típicos de disfunción	Par craneal
Diversos olores aplicados a cada orificio nasal.	Pérdida del sentido del olfato (anosmia)	I
Agudeza visual, campo de visión.	Pérdida de la visión (anopsia)	II
Reacción a la luz, movimiento hacia dentro y vertical de los ojos, movimientos de los párpados.	Visión doble (diplopía); pupila dilatada (midriasis); dilatacilón desigual de las pupilas; párpados caídos (ptosis); desviación del ojo hacia fuera.	III
Movimientos hacia abajo y hacia dentro de los ojos.	Visión doble	IV
Roce ligero con una torunda de algodón; dolor con un alfiler; aplicación térmica caliente y fría; reflejo corneal mediante contacto con la córnea; reflejo mandibular con un golpecito en la barbilla; movimientos de los maxilares.	Sensibilidad reducida o adormecimiento de la cara; períodos breves de dolor intenso (neuralgia del trigémino); debilidad y atrofia de los músculos de la masticación; masticación asimétrica.	V
Movimientos hacia fuera de los ojos.	Visión doble; desviación del ojo hacia dentro.	VI
Movimientos y expresión faciales: prueba del gusto.	Parálisis facial; pérdida del sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua.	VII
Pruebas de audición con audiograma; se estimula haciendo girar al paciente o irrigando el oído con agua caliente o fría (prueba calórica).	Sordera; sensación de ruidos en el oído (acúfenos); desequilibrio, sensación de desorientación en el espacio.	VIII
Pruebas para gustos dulce, amargo y agrio en la lengua; reflejo faríngeo o nauseoso tocando las paredes de la faringe.	Espasmos de dolor en la parte posterior de la faringe, a veces con hipotensión.	IX
Se observa el paladar durante la fonación; reflejo palatino tocando el paladar.	Ronquera, dificultad para tragar y pérdida del reflejo nauseoso.	X
Movimiento, fuerza y volumen de los músculos del cuello y el hombro.	Atrofia del cuello con dificultad para girarlo; incapacidad para levantar los hombros.	XI
Movimientos y temblor de la lengua, atrofia o arrugamiento de la lengua.	Atrofia de la lengua con desviación al lado de la lesión al sacarla.	XII

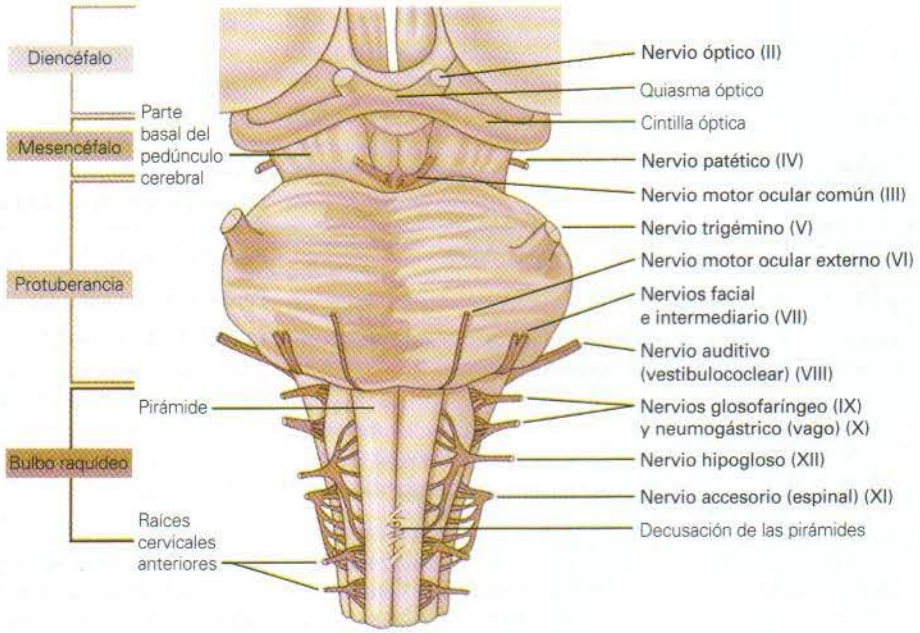


Figura 44-1. Orígenes de los pares craneales a ambos lados vistos por la superficie ventral del tronco encefálico. No se muestra el nervio olfatorio porque termina en el bulbo olfatorio de los hemisferios cerebrales.

ne grupos de interneuronas de circuito local que generan patrones motores y coordinan reflejos y comportamientos estereotipados sencillos.

Los pares craneales son funcionalmente homólogos a los nervios medulares

Como los nervios medulares terminan en la segunda vértebra cervical, los pares craneales proporcionan la inervación visceral sensitiva y motora de la cabeza. Los nervios IX y X también aportan inervación visceral sensitiva y motora al cuello, el tórax y la mayor parte de los órganos abdominales, con excepción de la pelvis. Al contrario de los nervios medulares, que aportan todas las funciones sensitivas y motoras de un segmento corporal específico, cada par craneal está asociado con una función o un conjunto de funciones específico, y puede extenderse a un territorio más amplio (Cuadro 44-1). La valoración de los pares craneales representa una parte importante de la exploración neurológica porque las anomalías de su función pueden descubrir con exactitud el lugar del sistema nervioso que ha sido dañado o lesionado. Por ello, es importante conocer el origen de los pares craneales, su trayecto intracraneal y el lugar por donde salen del cráneo.

Los pares craneales se numeran tradicionalmente en una secuencia rostrocaudal de I a XII. Cada par craneal sale del tronco encefálico en un sitio característico (Figuras 44-1 y 44-2). La mayoría de ellos sale en orden numérico por la cara anterior del tronco encefálico. Una excepción es la representada por el nervio patético (IV), que abandona el tronco encefálico por su cara dorsal, inmediatamente por detrás del tubérculo cuadrigémino inferior, y rodea la cara lateral de aquél para unirse a los demás pares craneales implicados en los movimientos del ojo. El nervio motor ocular externo (VI) tiene el trayecto intracraneal más largo de todos. Por ello, cuando aumenta la presión intracraneal, a menudo es el primer par afectado, causando una incapacidad del ojo de ese lado para moverse en abducción. Los pares craneales con funciones sensitivas (V, VII, IX y X) tienen ganglios sensitivos asociados que operan de forma semejante a como lo hacen los ganglios de las raíces dorsales con respecto a los nervios medulares. Estos ganglios están localizados a lo largo del trayecto de cada nervio, o bien justo después de su entrada en el cráneo.

El nervio olfatorio (I), que se asocia con el prosencéfalo, y el nervio óptico (II), que lo hace con el diencéfalo, han sido descritos con detalle en los Capítulos 32 (olfación) y 26 (visión). El nervio accesorio (espinal) (XI) puede ser considerado un nervio craneal desde el punto de vista anatómico, pero en realidad se trata de un nervio medular que se origina en las raíces motoras cervicales más altas e inerva los músculos trapecio y esternocleidomastoideo del cuello.

Los pares craneales salen del cráneo en grupos y por ello pueden lesionarse juntos

Al evaluar la disfunción de los pares craneales es importante determinar si la lesión se ha producido en el interior del cerebro o a lo largo del trayecto del nervio. Esta tarea queda facilitada porque los pares craneales salen del cráneo en grupos a través de agujeros específicos, y por ello a menudo resultan afectados en combinaciones características por lesiones en estos lugares.

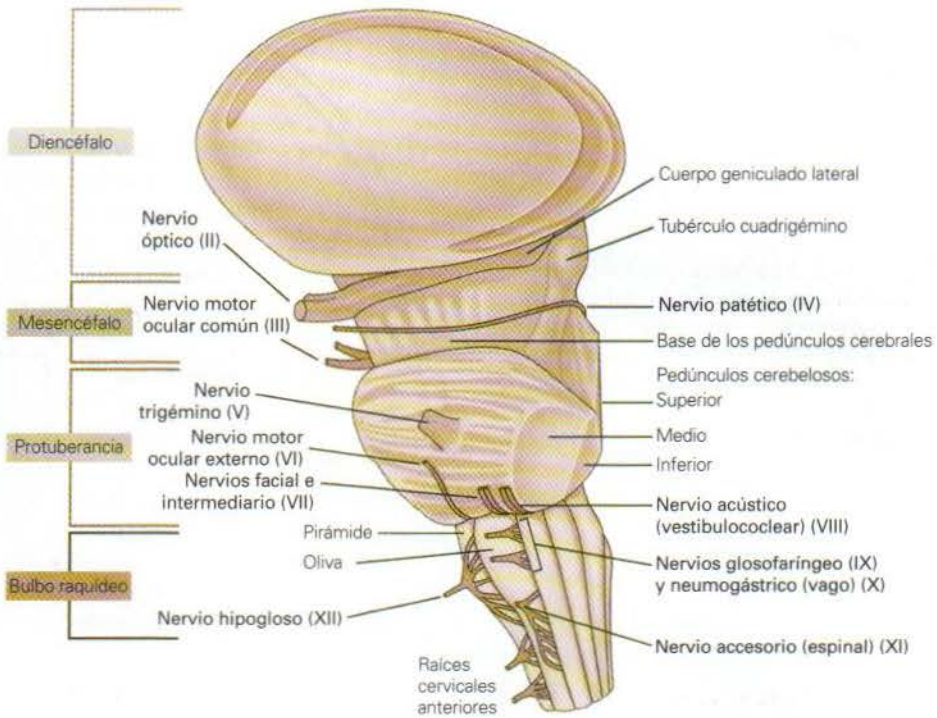


Figura 44-2. Vista lateral del tronco cerebral para mostrar la localización de los pares craneales. En esta vista se aprecia claramente la emergencia del nervio patético (IV) en la superficie dorsal del mesencéfalo y la de los nervios facial (VII) y auditivo (vestibulococlear) (VIII) en el ángulo cerebelopontino

Los pares craneales implicados en la sensación orbitaria y el movimiento de los ojos (III, IV, VI y la rama oftálmica del nervio trigémino, V_1) se reúnen en el *seno cavernoso*, a lo largo de los bordes laterales de la silla turca, y a continuación salen del cráneo a través de la *hendidura esfenoidal superior*, adyacente al agujero óptico, por el que pasa el nervio óptico (Fig. 44-3). Los tumores que surgen en esa región, como pueden ser los de la hipófisis, a menudo delatan su presencia en primer lugar por la presión que ejercen sobre estos nervios o sobre el quiasma óptico adyacente.

Los pares craneales que abandonan el tronco encefálico en el ángulo cerebelopontino son los nervios VII y VIII (Fig. 44-4). Un tumor frecuente del ángulo cerebelopontino es el «neurinoma del acústico», cuyo nombre es en realidad erróneo, ya que deriva de las células de Schwann del componente vestibular del VIII par. Si el tumor es grande, no sólo puede alterar la función de los pares VII y VIII, sino que también puede presionar el V par cerca del lugar por donde sale en el pedúnculo cerebeloso medio, así como el cerebelo o sus pedúnculos del mismo lado, lo que es causa de torpeza en los miembros del mismo lado.

Los *pares craneales inferiores* (IX, X y XI) son vulnerables a la compresión por tumores a su salida a través del *agujero yugular* (Fig. 44-4B). El XII par, que abandona el cráneo a través de su propio orificio (hipogloso), por lo general no se ve afectado por el tumor, a menos que éste sea muy grande. Si el XI par está respetado, la lesión se encuentra habitualmente en el interior del tronco encefálico y no cerca del orificio.

Los pares craneales proporcionan las funciones sensitivas y motoras de la cara y la cabeza, y las funciones autónomas del cuerpo

Los *nervios motores del ojo*, es decir, el motor ocular común (III), el patético (IV) y el motor ocular externo (VI), controlan los movimientos de los ojos. El motor ocular externo ejerce la acción más sencilla, que consiste en contraer el músculo recto externo para que el globo ocular se mueva hacia fuera. El patético también inerva un único músculo, el oblicuo mayor, pero su acción hace descender el ojo y girarlo hacia arriba, según cual sea la posición de éste. El motor ocular común inerva todos los restantes músculos de la órbita, incluido el elevador del párpado superior. También proporciona la inervación parasimpática responsable de la contracción pupilar en respuesta a la luz y la acomodación del cristalino para la visión cercana. El sistema motor del ojo se estudia con detalle en el Capítulo 41.

El *nervio trigémino* (V par) es un nervio mixto (es decir, contiene componentes tanto sensitivos como motores) que abandona el tronco encefálico por dos raíces. La *raíz motora* inerva los músculos de la masticación (el masetero, el temporal y los pterigoideos) y unos pocos músculos del paladar (periestafilino externo), el oído interno (del martillo) y la parte anterior del cuello (vientre anterior del músculo digástrico). La *raíz sensitiva* penetra en el ganglio del trigémino, localizado en el suelo del cráneo, en la fosa craneal media, junto a la silla turca. Del ganglio trigémino surgen tres ramas. La *rama oftálmica* (V_1) pasa, junto con los nervios motores del ojo, a través

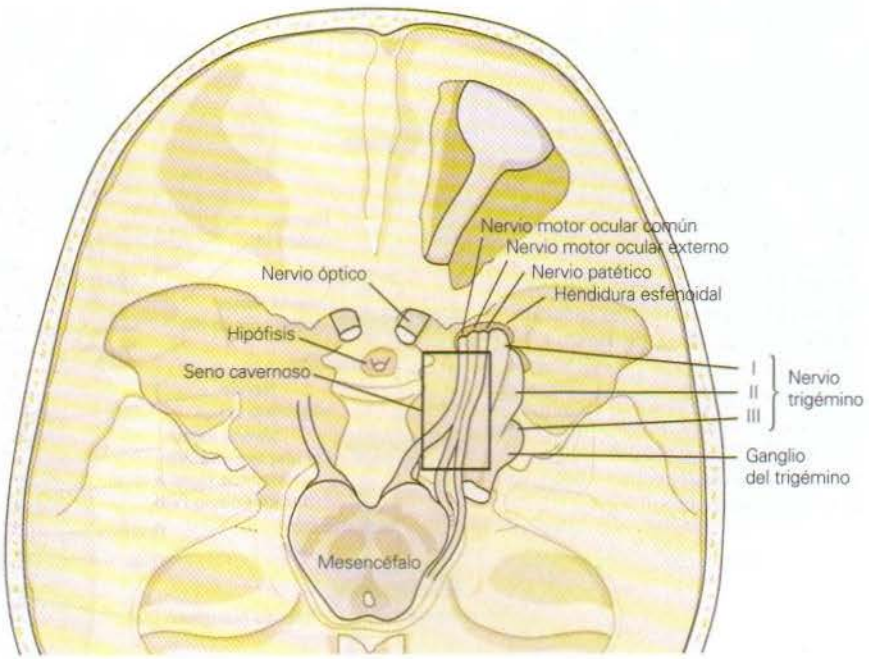


Figura 44-3. Los pares craneales relacionados con el ojo salen del cráneo por la hendidura esfenoidal. Cualquier masa expansiva situada en el seno cavernoso, como un tumor hipofisario o un aneurisma de la arteria carótida interna, puede dañar estos nervios.

de la hendidura esfenoidal e inerva las estructuras de la órbita, la nariz y la frente, así como el cráneo hasta el vértice (Fig. 44-5). Algunas fibras de la rama oftálmica también inervan las meninges y los vasos sanguíneos de las fosas intracraneales anterior y media. La *rama maxilar* (V_2) atraviesa el agujero redondo del esfenoides para transmitir las sensaciones de la piel por encima de la mejilla y la parte superior de la cavidad bucal. La *rama mandibular* (V_3) abandona el cráneo junto con la rama motora del trigémino a través del agujero oval del esfenoides. Aporta sensibilidad a la piel por encima del maxilar inferior, el área situada por encima de la oreja y la parte inferior de la cavidad bucal, incluida la lengua.

Un paciente con una lesión completa del nervio trigémino tendrá entumecida no sólo toda la cara, sino también la parte interna de la boca. Los pacientes con trastornos psicosomáticos rara vez conocen la distribución del nervio, y por ello es muy importante realizar una exploración de la sensación bucal para establecer la existencia de una lesión del trigémino. La debilidad motora del trigémino, de ser unilateral, no debilita demasiado el cierre de la boca, porque los músculos de la masticación de un solo lado son suficientes para hacerlo. Sin embargo, la mandíbula tiende a desviarse hacia el lado de la lesión cuando la boca está abierta. Este síntoma sorprendente se debe a que el músculo pterigoideo interno del lado opuesto a la lesión es tan fuerte que, cuando no tiene oposición, empuja la mandíbula hacia el lado débil.

El *nervio facial* (VII par) es también un nervio mixto. Su *rama motora* inerva los músculos de la expresión facial, así como el músculo del estribo del oído interno, el estilohioideo y el vientre posterior del músculo digástrico, situado en la parte superior del cuello. Su *componente sensitivo* a menudo se presenta en forma de un fascículo separado, el nervio intermedio. Su ganglio sensitivo, el geniculado, está situado cerca del oído medio. Después del ganglio geniculado, las fibras sensitivas divergen de la rama motora. Algunas inervan la piel del conducto auditivo externo, mientras que otras forman el nervio llamado cuerda del tímpano, que se une al nervio lingual y recoge las sensaciones gustativas de los dos tercios anteriores de la lengua. El *componente autónomo* del nervio facial incluye fibras parasimpáticas que inervan las glándulas lagrimales y salivales (excepto la parótida), y los vasos del cerebro.

El nervio facial puede ser el único lesionado en la *parálisis de Bell*, que es una complicación frecuente de algunas infecciones víricas. Si se presenta una infección de herpes zóster en el ganglio geniculado, pueden aparecer pequeñas vesículas en el conducto auditivo externo, que es el campo sensitivo cutáneo de ese ganglio; la sensación gustativa también puede perderse en los dos tercios anteriores de ese lado de la lengua. El paciente puede quejarse pronto sobre todo de que la cara le tira hacia el lado no afectado, debido a la debilidad homolateral. Más tarde, todo ese lado de la cara queda debilitado, y la córnea puede secarse porque el ojo no se cierra durante el parpadeo. El paciente puede quejarse de un zumbido en el oído afectado, donde el músculo del estribo deja de tensar los huesecillos del oído.

El *nervio vestibulococlear* (VIII par) contiene dos haces principales de axones sensitivos. Las fibras que surgen

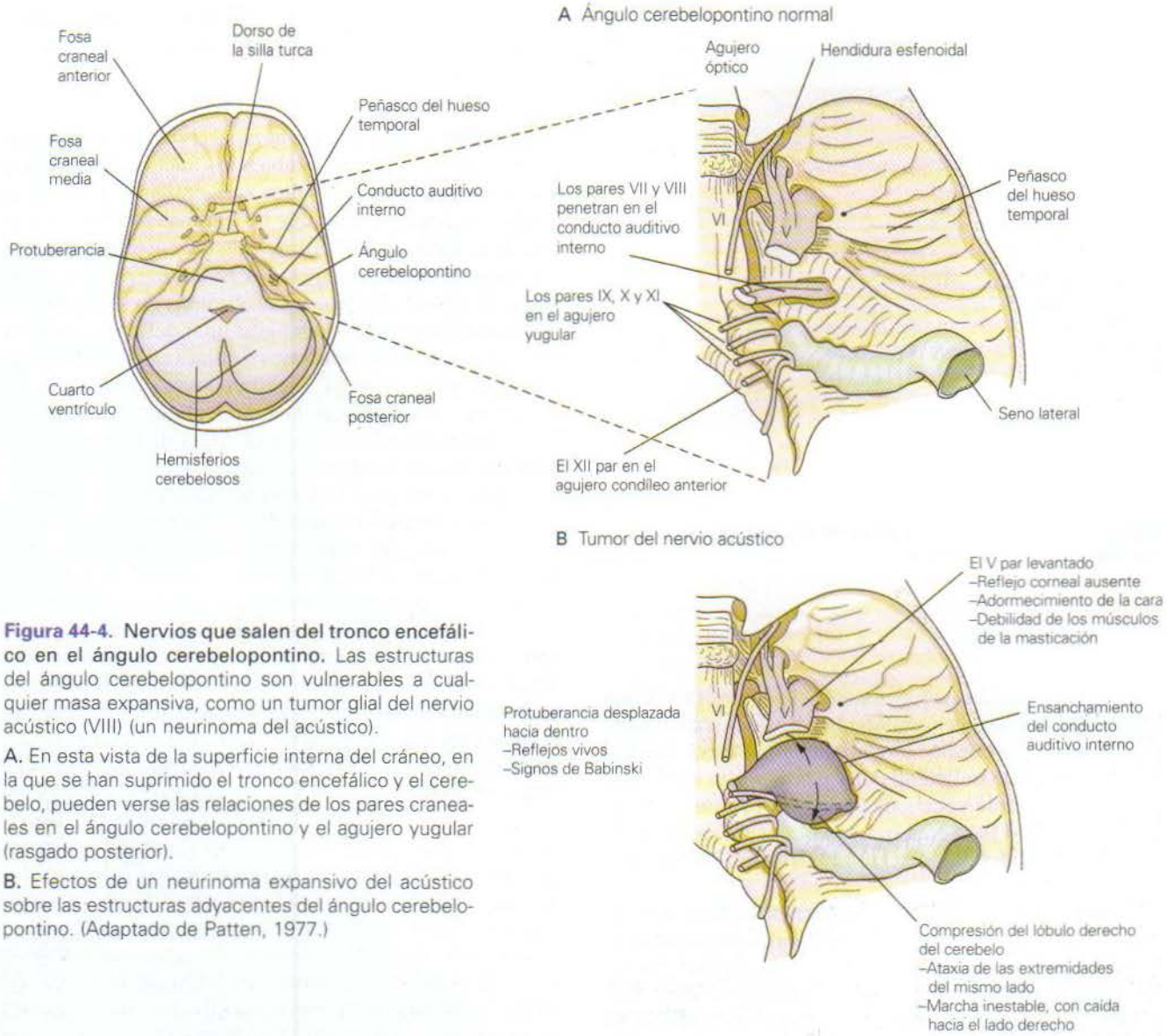


Figura 44-4. Nervios que salen del tronco encefálico en el ángulo cerebelopontino. Las estructuras del ángulo cerebelopontino son vulnerables a cualquier masa expansiva, como un tumor glial del nervio acústico (VIII) (un neurinoma del acústico).

A. En esta vista de la superficie interna del cráneo, en la que se han suprimido el tronco encefálico y el cerebelo, pueden verse las relaciones de los pares craneales en el ángulo cerebelopontino y el agujero yugular (rasgado posterior).

B. Efectos de un neurinoma expansivo del acústico sobre las estructuras adyacentes del ángulo cerebelopontino. (Adaptado de Patten, 1977.)

del ganglio vestibular transmiten la sensación de la aceleración lineal y angular de los conductos semicirculares, el utrículo y el sáculo del oído interno. Las fibras auditivas del ganglio coclear transmiten información de la cóclea relativa al sonido. Un schwannoma vestibular, que es uno de los tumores intracraneales más frecuentes, puede formarse a lo largo del componente vestibular del VIII par durante el trayecto de éste por el conducto auditivo interno. Los pacientes se quejan sobre todo de hipoacusia, ya que el cerebro es capaz de adaptarse a la pérdida gradual de información vestibular.

Los *nervios glosofaríngeo* (IX par) y *neumogástrico o vago* (X par), son mixtos, pero sobre todo autónomos. Estos nervios íntimamente relacionados entre sí transmiten sensaciones táctiles de la faringe y las vías respiratorias superiores, así como sensaciones gustativas de la parte posterior de la lengua y la cavidad bucal. El nervio glosofaríngeo transmite información visceral del cuello (por ejemplo, sobre el oxígeno de la sangre y la presión del cuerpo carotídeo), mientras que el nervio vago transmite sensibilidad visceral del resto de los órganos respiratorios, cardiovasculares y digestivos (hasta el colon transverso). Ambos nervios incluyen fibras motoras parasimpáticas; el nervio glosofaríngeo proporciona el control parasimpático de la glándula parótida, mientras que el vago inerva el resto de los órganos internos de cuello, tórax y abdomen. El nervio glosofaríngeo no inerva más que a un músculo del paladar, el estilofaríngeo, que levanta y dilata la faringe. Los demás músculos voluntarios de la laringe y la faringe están bajo el control del nervio vago.

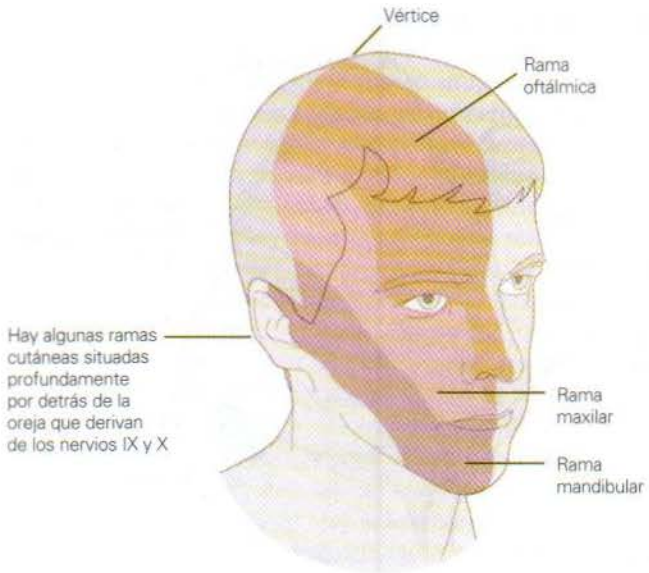


Figura 44-5. Áreas de inervación de las tres ramas sensitivas del nervio trigémino (V).

Como muchas de las funciones de los pares IX y X son bilaterales, las lesiones unilaterales a veces sólo causan problemas de importancia relativamente escasa. Los pacientes con lesión unilateral del X par tienen la voz ronca, porque una cuerda vocal está paralizada, y pueden tener cierta dificultad para tragar. La exploración de la orofaringe muestra debilidad y entumecimiento del paladar en un solo lado.

El *nervio accesorio (espinal)* (XI par) es un nervio puramente motor que se origina en las neuronas motoras de la parte cervical superior de la médula espinal. Inerva los músculos trapecio y esternocleidomastoideo. Éste último es el único músculo del cuerpo cuya acción va dirigida hacia el lado opuesto del espacio (hace girar la cabeza hacia el lado opuesto). Por ello, una lesión del nervio XI derecho debilita el giro de la cabeza a la izquierda. En cambio, una lesión cortical que provoque debilidad de todo el lado derecho del cuerpo incluirá al esternocleidomastoideo *izquierdo* (ya que la corteza cerebral izquierda se ocupa de los movimientos hacia la parte derecha). El esternocleidomastoideo es el único músculo con este control cortical predominantemente homolateral.

El *nervio hipogloso* (XII par) es también puramente motor en cuanto a su función, e inerva los músculos de la lengua. Cuando se lesiona, por ejemplo, durante la operación de un cáncer de cabeza y cuello, la lengua se atrofia en ese lado. Las fibras musculares provocan contracciones espasmódicas de los fascículos musculares *(fasciculaciones)*, que pueden verse claramente a través de la fina mucosa de la lengua.

Los núcleos de los pares craneales siguen el plan básico de las estructuras sensitivas y motoras de la médula espinal

De la misma forma que los nervios craneales son homólogos de los medulares, también los núcleos sensitivos y motores del tronco encefálico son similares a los de la médula espinal. Al igual que las láminas sensitiva y motora de la médula, las neuronas de los núcleos de los pares craneales están organizadas en columnas longitudinales (Fig. 44-6). Aunque está columnas no se continúan siempre a lo largo del eje longitudinal del tronco encefálico, los núcleos con funciones similares (sensitiva o motora, somática o visceral) tienden a estar localizados en posiciones características a cada nivel del tronco encefálico. Dentro de cada núcleo individual de un nervio craneal, las neuronas están organizadas en columnas longitudinales ordenadas de forma topográfica. Por ejemplo, los núcleos motores constan de grupos alargados de neuronas motoras que inervan músculos individuales. Asimismo, los grupos longitudinales de neuronas de los núcleos sensitivos tienden a estar dispuestos en forma de un mapa topográfico de la superficie del cuerpo que inervan. Este patrón de organización es más fácil de comprender a la luz del plan básico de la médula espinal.

Durante el desarrollo, el tubo neural está dividido por el *surco limitador*, un surco longitudinal a lo largo de las paredes del conducto central, en una placa *alar* (dorsal) y otra *basal* (ventral) (Fig. 44-7). La placa alar se convierte en las estructuras sensitivas del asta dorsal de la médula espinal, y la placa basal lo hace en las estructuras motoras del asta anterior. La sustancia gris intermedia de la médula espinal contiene sobre todo interneuronas que condicionan los reflejos medulares y las respuestas motoras.

Este plan organizativo se extiende al tronco encefálico. En su prolongación rostral a lo largo de la pared del cuarto ventrículo, a través del acueducto cerebral y hasta el diencéfalo, el surco limitador marca el borde entre los núcleos sensitivos (dorsales) y motores (ventrales). Los núcleos somáticos y viscerales, sensitivos y motores se dividen a su vez en núcleos generales, que proporcionan funciones similares a las de los nervios medulares, y núcleos especiales, que proporcionan funciones exclusivas de la cabeza (como la audición, el equilibrio y el gusto) (Cuadro 44-2).

Los núcleos sensitivos

Columna aferente somática general

La columna aferente somática general ocupa la parte más externa de la placa alar e incluye los núcleos sensitivos del trigémino. El *núcleo trigémino espinal* es en esencia una continuación de las láminas superficiales del asta posterior de la médula espinal en el bulbo raquídeo (Fig.

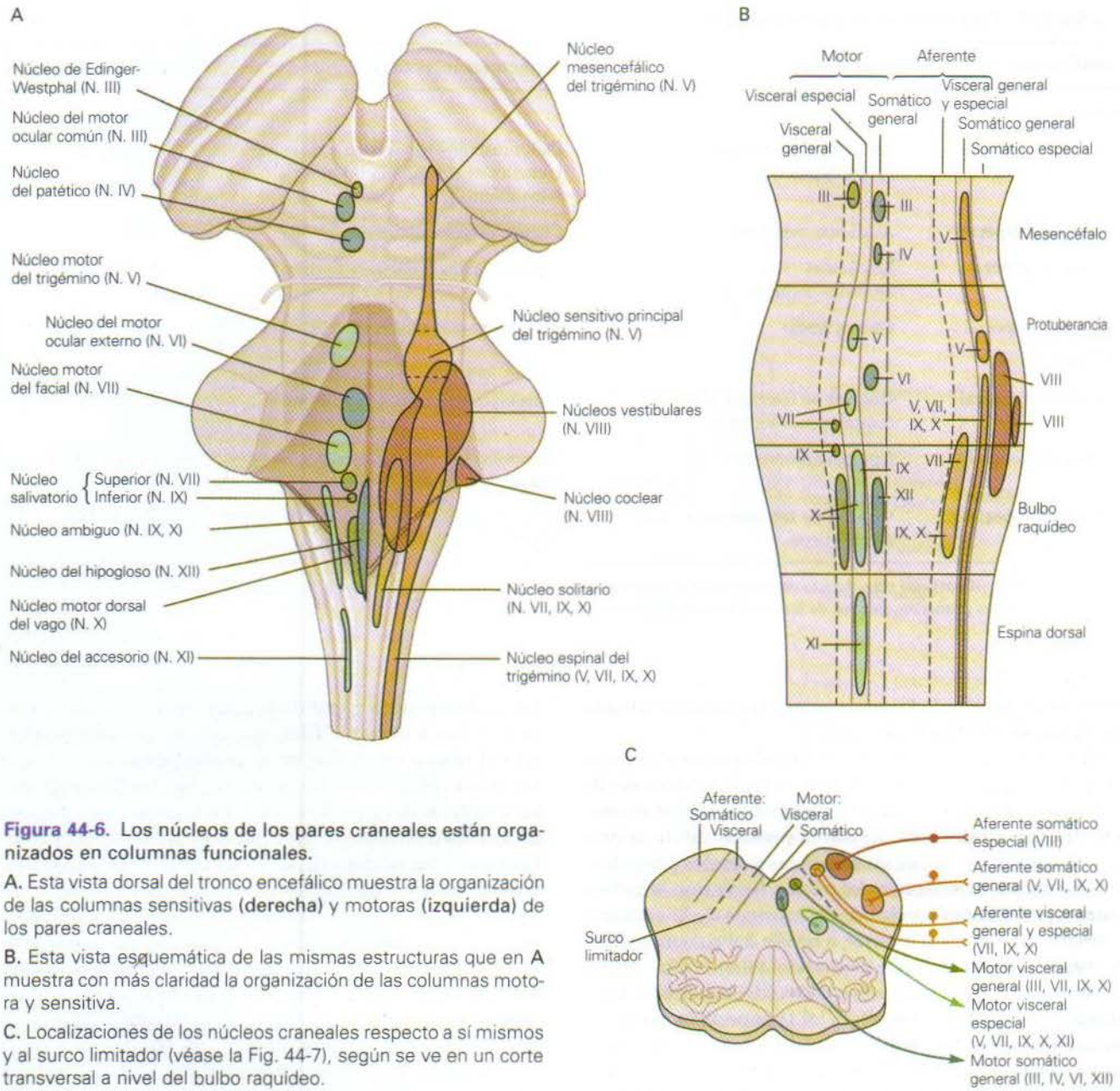


Figura 44-6. Los núcleos de los pares craneales están organizados en columnas funcionales.

A. Esta vista dorsal del tronco encefálico muestra la organización de las columnas sensitivas **(derecha)** y motoras **(izquierda)** de los pares craneales.

B. Esta vista esquemática de las mismas estructuras que en **A** muestra con más claridad la organización de las columnas motora y sensitiva.

C. Localizaciones de los núcleos craneales respecto a sí mismos y al surco limitador (véase la Fig. 44-7), según se ve en un corte transversal a nivel del bulbo raquídeo.

44-8). Su superficie externa está recubierta por un haz de fibras superficiales, el fascículo trigémino medular, que es una continuación directa del fascículo de Lissauer de la médula espinal (Capítulo 23). Esta disposición permite el ascenso o el descenso a lo largo de varios segmentos de los axones sensitivos del trigémino y cervicales superiores. También permite unir la información sensitiva procedente de la cabeza y el cuello y transportada por los nervios medulares y el trigémino para que formen un mapa ininterrumpido de toda la superficie del cuerpo.

El núcleo trigémino medular también recibe axones sensitivos de todos los pares craneales implicados en las sensaciones de la cabeza, incluidos los axones del nervio facial que aportan información del conducto auditivo externo, fibras del nervio glosofaríngeo que transmiten información de la parte posterior del paladar y la fosa amigdalina, y fibras del nervio vago que transmiten información sensitiva procedente de la pared posterior de la faringe. El núcleo trigémino medular contiene, por lo tanto, un mapa de toda la cavidad bucal, así como de la superficie de la cara. El núcleo está organizado de forma topográfica, con la frente representada en la parte anterior y la región bucal en la posterior. La representación de la lengua se proyecta hacia la parte medial desde la

Cuadro 44-2. Funciones de los pares craneales

Clasificación	Funciones	Estructuras inervadas	Nervios craneales
Sensitivas			
Somática general	Tacto, dolor y temperatura Propiocepción	Piel, músculos esqueléticos de cabeza y cuello, mucosa de la boca y los dientes	V, VII, IX, X
Somática especial[1]	Audición, equilibrio	Cóclea, órgano vestibular	VIII
Visceral general	Mecánicas Quimiosensitivas	Faringe, laringe, cuello, intestino	V, VII, IX, X
Visceral especial	Olfato, gusto	Papilas gustativas, epitelio olfatorio	I, VII, IX, X
Motoras			
Somática general	Control de los músculos esqueléticos (somitas)	Músculos extraoculares y linguales	III, IV, VI, XII
Visceral general	Control autónomo	Glándulas lagrimales, glándulas sudoríparas, intestino	III, VII, IX, X
Visceral especial	Control de los músculos esqueléticos	Músculos de la expresión facial, mandíbula, cuello, laringe y faringe	V, VII, IX, X, XI

[1] El nervio óptico (II par) está considerado como parte de la clase aferente somática, pero no se ha incluido aquí porque no contiene los axones de las neuronas sensitivas primarias, sino los de las neuronas de tercer orden de la vía visual.

boca, en dirección de la representación gustativa situada en el núcleo del fascículo solitario.

El *núcleo trigémino sensitivo principal*, que se encuentra en la parte media de la protuberancia, inmediatamente por fuera del núcleo motor del trigémino, recibe el mismo tipo de información sensitiva procedente de la cara que es transportada por las columnas dorsales procedente del cuerpo. Los axones del núcleo trigémino sensitivo principal se juntan con los de los núcleos de la columna dorsal en el lemnisco interno, a través del cual ascienden a la parte ventroposterior medial del tálamo. Un componente adicional del sistema sensitivo del trigémino, localizado a nivel del mesencéfalo en la superficie lateral de la sustancia gris que rodea el acueducto, es el *núcleo trigémino mesencefálico*, que recibe información propioceptiva de los músculos de la masticación. Las grandes células de este núcleo no son neuronas centrales, sino más bien células del ganglio del trigémino que han migrado al sistema nervioso central. Las ramas centrales de los axones de estas células unipolares contactan con neuronas motoras del núcleo motor del trigémino, y proporcionan un arco de retroacción monosináptico para el control del movimiento de la mandíbula, que es fundamental para el mantenimiento de un control preciso de las funciones de morder y masticar.

Columna aferente somática especial

La columna aferente somática especial se ocupa de la información procedente de los nervios acústico y vestibular; se desarrolla a partir de la parte intermedia de la placa alar. Los *núcleos cocleares*, que penden del borde externo del tronco encefálico en la unión pontobulbar como las orejas colgantes de un perro, reciben las fibras aferentes auditivas del ganglio espinal de la cóclea. Los núcleos de la cóclea envían su información a través de la protuberancia a los núcleos de la oliva superior y trapezoides, y después a los tubérculos cuadrigéminos inferiores de ambos lados (véase el Capítulo 30). Los *núcleos vestibulares* son más complejos. Están formados por cuatro grupos celulares distintos que transmiten la información del ganglio vestibular a varias zonas motoras y oculomotoras del tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal implicadas en el mantenimiento del equilibrio y en la coordinación de los movimientos del ojo y la cabeza (véase el Capítulo 41).

Columna aferente visceral

La columna aferente visceral interviene en la sensación aferente visceral especial (gusto) y la sensación visceral general procedente de los nervios facial, glosofaríngeo y vago; deriva de la capa más interna de neuronas de la placa alar. Todas las fibras de esta columna terminan en un único grupo celular, el *núcleo del fascículo solitario*. El fascículo solitario es análogo al fascículo trigémino medular de Lissauer; enlaza las fibras aferentes de los diferentes pares craneales y les permite dirigirse hacia arriba o hacia abajo a lo largo de todo el núcleo. Como resultado de ello, las informaciones sensitivas viscerales de di-

ferentes nervios aferentes interactúan en el núcleo del fascículo solitario para crear un mapa sensitivo visceral único de todo el cuerpo.

Las fibras aferentes viscerales especiales (gusto) procedentes de los dos tercios anteriores de la lengua alcanzan el núcleo del fascículo solitario con el nervio facial, mientras que las de la parte posterior de la cavidad bucal llegan con los nervios glosofaríngeo y vago. Estas fibras aferentes terminan de una forma aproximadamente topográfica en el tercio anterior del núcleo. Las fibras aferentes viscerales generales se transmiten por medio de los nervios glosofaríngeo y vago. Las del resto del aparato digestivo (hasta el colon transverso) terminan en la porción media del núcleo en orden topográfico, mientras que las de los aparatos cardiovascular y respiratorio lo hacen en la parte posterior del mismo.

El núcleo del fascículo solitario envía prolongaciones directamente a las neuronas parasimpáticas y simpáticas preganglionares del bulbo raquídeo y la médula espinal, que median en varios reflejos autónomos, así como a partes de la formación reticular que coordinan las respuestas autónomas. La mayoría de las eferencias viscerales ascendentes al prosencéfalo son transmitidas a través del núcleo parabraquial de la protuberancia, aunque algunas llegan directamente al prosencéfalo desde el núcleo del fascículo solitario. Juntos, ambos grupos celulares aportan información sensitiva visceral al hipotálamo, la parte basal del prosencéfalo, el núcleo amigdalino, el tálamo y la corteza cerebral.

Los núcleos motores

La placa basal del tronco encefálico da origen a tres columnas motoras.

Columna motora somática general

La columna motora somática general consta de núcleos que se desarrollan en la base del conducto central y permanecen cerca de la línea media en el suelo del sistema ventricular. Los *núcleos del motor ocular común* (III par) y del *patético* (IV par) se encuentran en el mesencéfalo, justo por debajo del acueducto cerebral (Fig. 44-8). El *núcleo del motor ocular externo* (VI par) se encuentra por debajo del suelo del cuarto ventrículo, a nivel de la parte media de la protuberancia. El *núcleo del hipogloso* (XII par) está situado cerca de la línea media, por debajo del suelo del cuarto ventrículo y el conducto central del bulbo raquídeo.

Columna motora visceral especial

La columna motora visceral especial está formada por los núcleos que inervan músculos derivados de los arcos branquiales. Durante el desarrollo embriológico, estos grupos celulares se originan inmediatamente por encima de los núcleos motores somáticos y emigran en dirección ventrolateral al tegmento. El *núcleo motor del trigémino* (V par), que inerva los músculos utilizados en la masticación, se encuentra en posición ventrolateral, a nivel de la parte media de la protuberancia. Asociados a él están los núcleos accesorios del trigémino, que inervan los músculos del martillo, periestafilino externo y milohioideo, y el vientre anterior del músculo digástrico.

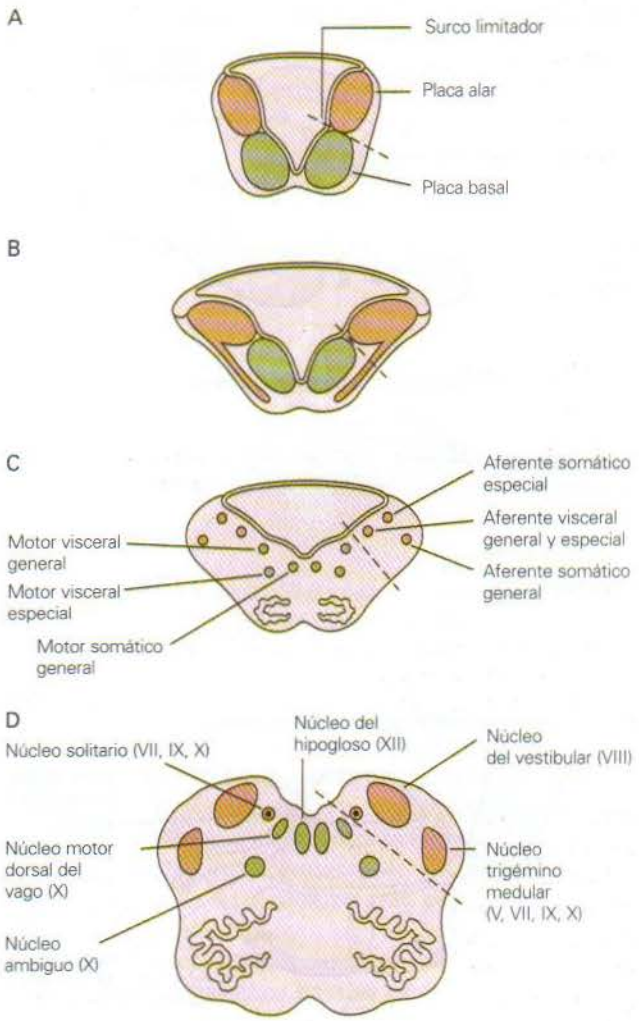


Figura 44-7. El tronco encefálico se desarrolla según el mismo plan general de la médula espinal.

A. El tubo neural está dividido en una parte sensitiva dorsal (la placa alar) y una parte motora ventral (la placa basal) por una depresión longitudinal a lo largo de la pared del tubo neural, el surco limitador **(línea discontinua)**.

B-D. Durante el desarrollo embriológico, estas estructuras emigran ligeramente hasta su posición en el adulto. En la madurez **(D)**, el surco limitador sigue siendo reconocible en las paredes de los ventrículos tercero y cuarto, y del acueducto cerebral, y aún señala el límite entre las estructuras sensitivas dorsales **(naranja)** y las estructuras motoras ventrales **(verde)**.

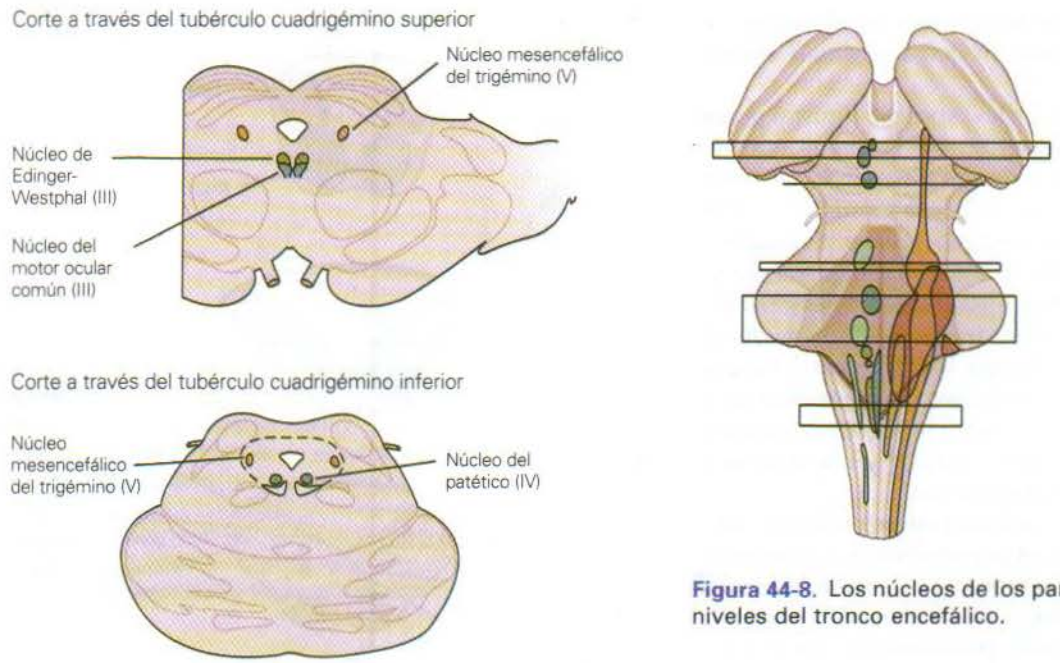


Figura 44-8. Los núcleos de los pares craneales a diferentes niveles del tronco encefálico.

El *núcleo motor del facial* (VII) se encuentra por debajo del núcleo motor del trigémino, al nivel de la parte caudal de la protuberancia, y contiene las neuronas motoras que inervan los músculos de la expresión facial. El núcleo facial accesorio adyacente inerva los músculos estilohioideo y del estribo, y el vientre posterior del digástrico.

Las neuronas motoras que contribuyen a la formación de los nervios glosofaríngeo y vago se encuentran en un grupo longitudinal, el *núcleo ambiguo*, que discurre a lo largo de la parte ventrolateral del bulbo raquídeo. El núcleo ambiguo es un grupo celular mixto que contiene neuronas motoras branquiales que inervan los músculos estriados de la laringe y la faringe, así como neuronas parasimpáticas preganglionares que inervan los órganos del tórax (véase más adelante).

Columna motora visceral general

La columna motora visceral general comienza durante el desarrollo en la parte más dorsal de la placa basal, justo por debajo del surco limitador. Las neuronas del núcleo de Edinger-Westphal y los núcleos vagal motor dorsal y salival inferior mantienen esta posición, pero durante el desarrollo las neuronas parasimpáticas preganglionares del núcleo ambiguo y el núcleo salival superior siguen a los núcleos motores branquiales y emigran al tegmento ventrolateral.

El *núcleo de Edinger-Westphal* está situado al nivel del mesencéfalo a lo largo del borde dorsomedial del complejo oculomotor, inmediatamente por debajo del suelo del acueducto cerebral. Contiene las neuronas pregan-

glionares que controlan la contracción pupilar y la acomodación del cristalino; los axones de estas células discurren por el nervio motor ocular común.

El *núcleo salival superior* se encuentra al nivel de la protuberancia, cerca del nervio facial. Estas células, cuyos axones salen con el nervio facial, inervan las glándulas salivales (excepto la parótida), la glándula lagrimal y los vasos sanguíneos del cerebro.

Neuronas preganglionares asociadas con el aparato digestivo forman una columna a nivel del bulbo, inmediatamente por detrás del núcleo del hipogloso y por delante del núcleo del fascículo solitario. En la parte más anterior de esta columna se encuentra el *núcleo salival inferior*, que incluye las neuronas preganglionares que discurren por el nervio glosofaríngeo para inervar la glándula parótida. El resto de esta columna es el *núcleo vagal motor dorsal*. La mayoría de las neuronas preganglionares de este núcleo inervan el tubo digestivo; unas pocas son neuronas cardiomotoras. Los axones de estas células entran a formar parte del nervio vago.

El *núcleo ambiguo*, situado en la parte ventrolateral del bulbo raquídeo, contiene neuronas preganglionares que inervan órganos torácicos, como el esófago, el corazón y el aparato respiratorio. Estas neuronas están organizadas de forma topográfica, con el esófago en la parte más alta, y están íntimamente asociadas con las neuronas motoras viscerales especiales que inervan la laringe y la faringe.

El tronco encefálico se desvía de la organización de la médula espinal en dos aspectos importantes

La primera diferencia entre la organización del tronco encefálico y la médula espinal consiste en que los largos haces sensitivos ascendentes y descendentes, que discurren en la médula por el lado externo, están incorporados a la sustancia gris del tronco encefálico. Por ello, los haces sensitivos ascendentes del lemnisco (el haz del lemnisco interno y el haz espinotalámico) discurren a través de la formación reticular del tronco encefálico, al igual que lo hacen las vías sensitivas auditiva, vestibular y visceral.

Una segunda diferencia importante es que, en el tronco encefálico, el cerebelo y sus vías asociadas se superponen al plan básico. Fibras de los núcleos y los haces cerebelosos se juntan con los de los sistemas motores piramidal y extrapiramidal para formar gran parte de la zona ventral del tronco encefálico. Por lo tanto, desde el mesencéfalo hasta el bulbo raquídeo, el tronco encefálico se divide en una porción dorsal, el tegmento, que sigue el plan segmentario básico de la médula espinal, y una porción ventral, que contiene las estructuras asociadas con los sistemas motores descendentes. A nivel del mesencéfalo, la parte ventral (motora) incluye los pedúnculos cerebrales, la sustancia negra y los núcleos rojos. A nivel de la protuberancia, las estructuras motoras que ocupan la parte ventral o base de la protuberancia son los núcleos pontinos, el fascículo corticoespinal y el pedúnculo cerebeloso medio; en el bulbo incluyen los fascículos piramidales y los núcleos de la oliva inferior.

Los conjuntos neuronales de la formación reticular del tronco encefálico coordinan reflejos y comportamientos sencillos mediados por los pares craneales

El centro del techo del tronco encefálico recibe el nombre de formación reticular. Esta región es homóloga a la sustancia gris intermedia de la médula espinal y contiene las interneuronas responsables de la generación de reflejos medulares y de patrones motores sencillos. En los primeros estudios la formación reticular estaba descrita como una zona mal organizada, debido a que los grupos celulares carecen de límites bien diferenciados y están penetrados por haces de fibras largas ascendentes y descendentes que dan a toda la región un aspecto reticulado. Actualmente ya está claro, sin embargo, que la formación reticular está sumamente organizada y diferenciada, y que está compuesta por grupos de neuronas diferentes con funciones específicas.

La formación reticular puede dividirse funcionalmente en las regiones externa e interna (Fig. 44-10). Grupos de interneuronas cercanas a los núcleos motores de los pares craneales coordinan reflejos y funciones estereotipadas sencillas mediadas por los pares craneales. Por regla general, estas neuronas de circuitos locales están situadas en la formación reticular *externa* y son relativamente pequeñas. En contraste con ellas, las neuronas de la formación reticular *interna* suelen ser grandes y tienen largos axones ascendentes y descendentes que regulan las acciones de las neuronas implicadas en el movimiento y la postura, el dolor, las funciones autónomas y la estimulación. A continuación describiremos brevemente las acciones de las interneuronas relacionadas con la función de los pares craneales. Los sistemas reguladores del tronco encefálico se describen en el próximo capítulo.

Las neuronas de la *formación reticular bulbar ventrolateral* son importantes para la coordinación de diversos patrones y comportamientos motores estereotipados en relación con las funciones viscerales del nervio vago. Éstos comprenden respuestas digestivas (como la deglución y el vómito), actividades respiratorias (como el inicio y la regulación del ritmo respiratorio, la tos, el hipo y el estornudo) y respuestas cardiovasculares (como los reflejos barorreceptores y las respuestas a la isquemia y la hipoxia cerebrales). Muchos componentes de estas respuestas precisan la coordinación de varios sistemas orgánicos e implican complejos patrones de respuesta motora autónoma y somática que son organizados por conjuntos de neuronas de la formación reticular. Los mecanismos re-

Recuadro 44-1. Identificación topográfica de las lesiones del tronco encefálico

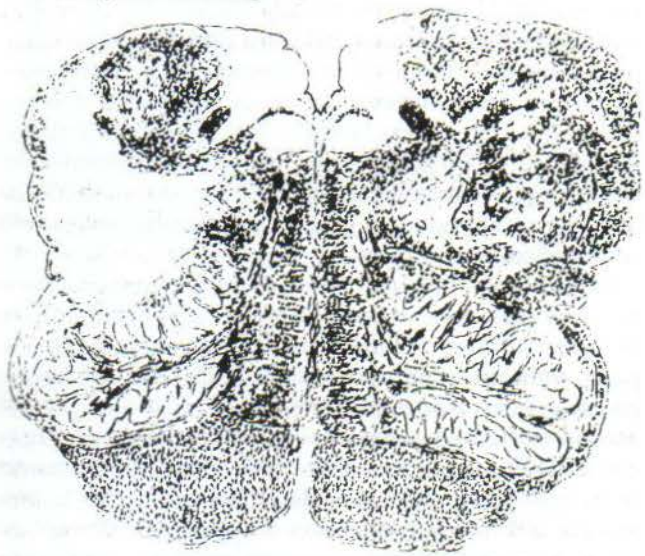
El nivel del tronco encefálico afectado por una lesión se determina por lo general evaluando los pares craneales que están alterados, mientras que la localización de la lesión dentro de ese nivel se infiere por la identificación de los haces largos que están dañados.

Por ejemplo, un síndrome clínico frecuente comprende 1) mareos, que sugieren afectación del componente vestibular del VIII par, 2) ronquera y dificultad para tragar, lo que indica afectación de los pares IX y X, y 3) disminución de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara, lo que implica disfunción del núcleo trigémino medular. Los núcleos de todos los pares craneales afectados por estos síntomas están localizados en el del bulbo raquídeo.

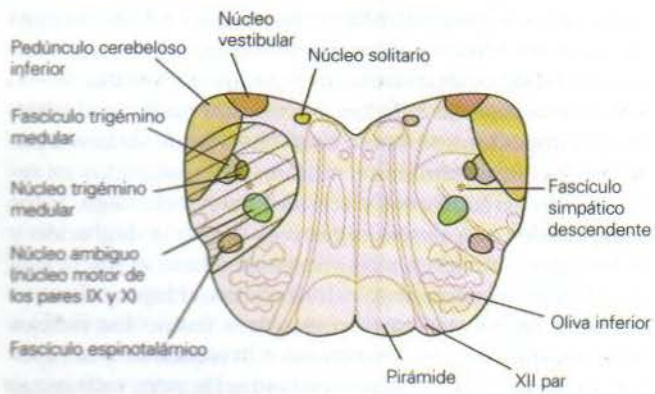
Los pacientes que presentan este síndrome por lo general han perdido la sensibilidad dolorosa y térmica en el lado opuesto del cuerpo, debido a una lesión del haz espinotalámico. Además, es típica una torpeza funcional del brazo y la pierna del lado de la lesión, ya que está afectado el pedúnculo cerebeloso inferior. Además, la pupila del lado lesionado puede estar miótica, y a veces disminuye la sudación por la lesión del fascículo hipotalamoespinal descendente.

Todas estas estructuras están localizadas en la parte externa del tronco encefálico. Esta combinación de síntomas, conocida como *síndrome de Wallenberg*, permite localizar la lesión en la parte externa del bulbo raquídeo. Adolph Wallenberg, que fue quien describió este síndrome por primera vez, demostró que puede presentarse cuando se obstruye la arteria cerebelosa posteroinferior (Fig. 44-9).

A Dibujo de Wallenberg



B Áreas afectadas por el síndrome bulbar externo



C Irrigación sanguínea del bulbo raquídeo

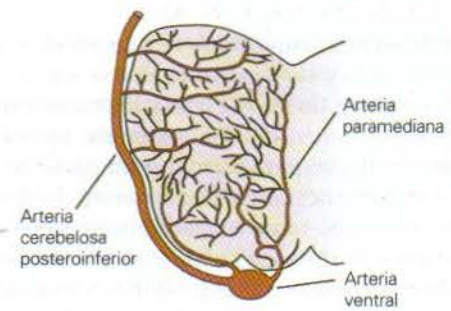


Figura 44-9. El síndrome de Wallenberg es una combinación de síntomas debidos a la lesión de algunos núcleos de los pares craneales y de algunos haces de la parte lateral del bulbo raquídeo. La parte A muestra el dibujo de Wallenberg del área afectada. La parte B muestra los núcleos y haces de fibras incluida en esa región. La parte C muestra el patrón de irrigación sanguínea por la arteria cerebelosa inferior.

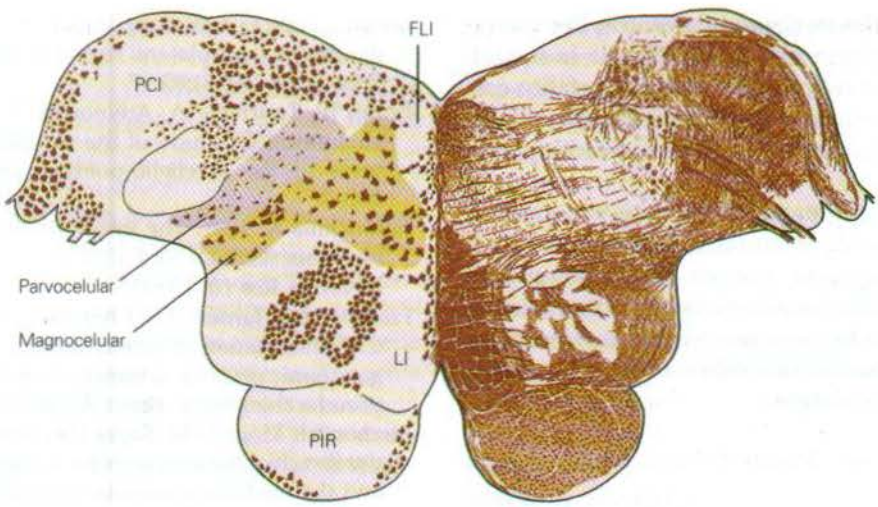


Figura 44-10. Formación reticular del tronco encefálico a nivel del bulbo raquídeo. Las neuronas magnocelulares de la región interna dan origen a vías descendentes largas, mientras que las neuronas parvocelulares de la región externa están implicadas sobre todo en la regulación de reflejos mediados por los nervios craneales locales IX, X y XII. **PCI** = pedúnculo cerebeloso inferior; **LI** = lemnisco interno; **FLI** = fascículo longitudinal interno; **PIR** = pirámide.

flejos autónomos y respiratorios se estudian con mayor detalle en el Capítulo 49.

La *formación reticular bulbar* y *protuberancial lateral* se extiende desde la región externa a los núcleos del hipogloso y ambiguo a través del área que rodea el núcleo del facial hasta el núcleo motor del trigémino y la zona adyacente. Las neuronas de esta región están implicadas en la coordinación de las respuestas motoras orofaciales. Las más importantes de éstas son las actividades motoras que constituyen el acto de comer: la masticación está coordinada por neuronas adyacentes al núcleo motor del trigémino, los movimientos de los labios lo están por neuronas situadas cerca del núcleo motor del facial y los movimientos de la lengua, por neuronas cercanas al núcleo del hipogloso. Todos estos movimientos no sólo están coordinados entre sí (y con los movimientos respiratorios), sino que también responden vivamente a la retroacción sensitiva procedente del núcleo del fascículo solitario (gusto) y los núcleos sensitivos del trigémino (textura y temperatura de los alimentos, y posición de las mandíbulas).

Las neuronas de la formación reticular que rodean el núcleo motor del facial son también importantes para la organización de las expresiones emocionales de la cara, como la sonrisa o el llanto. Es extraordinariamente difícil generar estas expresiones de forma voluntaria (por ello, la sonrisa forzada para una fotografía resulta artificial). Los actores aprenden a representar emociones en la cara imaginándose situaciones que desencadenan los patrones motores controlados por la formación reticular. El control autónomo de la expresión facial se aprecia con claridad por los pacientes con una parálisis del movimiento voluntario en un lado de la cara por culpa de un ictus. Pese a la parálisis son capaces de sonreír de forma *simétrica* cuando se les cuenta un chiste. Esta respuesta aparentemente paradójica se produce porque la aferencia descendente que va a la formación reticular y desencadena la expresión emocional en la cara es bilateral y las expresiones faciales pueden ser desencadenadas por cualquiera de los hemisferios.

La *formación reticular paramediana* de la protuberancia, situada junto al núcleo del motor ocular externo y de la parte del mesencéfalo adyacente al núcleo del motor ocular común, coordina los movimientos del ojo. La formación reticular paramediana de la protuberancia de cada lado del tronco encefálico controla los movimientos horizontales del ojo del mismo lado. Las neuronas situadas por fuera del núcleo del motor ocular común en el mesencéfalo coordinan los movimientos verticales de los ojos, así como la convergencia de éstos necesaria para enfocar de cerca.

Para poder diagnosticar a un paciente con una lesión del tronco encefálico es preciso conocer los pares craneales y la anatomía de los fascículos largos. Esto se explica en el Recuadro 44-1.

Resumen

Al igual que los nervios medulares ayudan a la realización de funciones sensitivas y motoras específicas relacionadas con su nivel segmentario, los pares craneales ayudan a las funciones específicas de la cabeza, el cuello y las vísceras internas. La organización de los núcleos de los pares craneales también sigue el patrón básico de la médula espinal, con las funciones sensitivas localizadas

en posición dorsal y las motoras en la ventral. Por último, al igual que la sustancia gris intermedia de la médula espinal, la formación reticular del tronco encefálico contiene conjuntos de neuronas que coordinan reflejos y patrones motores estereotipados sencillos mediados por los pares craneales.

Estas sencillas respuestas motoras, que van desde la expresión emocional de la cara a los mecanismos de la respiración y la deglución, pueden agruparse en comportamientos más complejos bajo control voluntario por el prosencéfalo. Pero los patrones precisos de la respuesta motora están organizados localmente en la formación reticular del tronco encefálico.

Clifford B. Saper

Lecturas seleccionadas

Carpenter MB, Sutin J. 1983. The medulla, the pons and the mesencephalon. In *Human Neuroanatomy*, 8th ed., pp. 315-453. Baltimore: Williams and Wilkins.

Leigh RJ, Zee DS. 1982. The diagnostic value of abnormal eye movements: a pathophysiological approach. Johns Hopkins Med J 151:122-135.

Martin JH (ed). 1996. General organization of the cranial nerve nuclei and the trigeminal system, and the somatic and visceral motor functions of the cranial nerves. In: *Neuroanatomy, Text and Atlas*, pp. 291-347. New York: Elsevier.

Miller NR. 1985. The autonomic nervous system: Pupillary function, accommodation and lacrimation, and the ocular motor system: Embryology, anatomy, physiology and topographic diagnosis. In: Walsh FB, Hoyt WE Vol. 2, *Clinical Neuro-Ophthalmology*, 4th ed., pp. 385-995. Baltimore: Williams and Wilkins.

Saper CB. 1995. The central autonomic system. In: G Paxinos (ed). *The Rat Nervous System*, 2nd ed., pp. 107-135. San Diego: Academic.

Referencias

Altschuler SM, Bao XM, Bieger D, Hopkins DA, Miselis RR. 1989. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. J Comp Neurol 283:248-268.

Berlit P. 1991. Isolated and combined pareses of cranial nerves III, IV, and VI: a retrospective study of 412 patients. J Neurol Sci 103:10-15.

Bieger D, Hopkins DA. 1987. Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the medulla oblongata in the rat: the nucleus ambiguus. J Comp Neurol 262:546-562.

Blessing WW, Li Y-W. 1989. Inhibitory vasomotor neurons in the caudal ventrolateral region of the medulla oblongata. Prog Brain Res 81:83-97.

Braun JP, Tournade A, Adynowski J. 1984. A comparative anatomical CT study of the vascular and nervous structures of the cerebello-pontine angle. Neuroradiology 26:3-7.

Fukushima K. 1991. The interstitial nucleus of Cajal in the midbrain reticular formation and vertical eye movement. Neurosci Res 10: 159-187.

Haxhiu MA, Jansen AS, Cherniack NS, Loewy AD. 1993. CNS innervation of airway-related parasympathetic preganglionic neurons: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. Brain Res 618:115-134.

Herbert H, Moga MM, Saper CB. 1990. Connections of the parabrachial nucleus with the nucleus of the solitary tract and the medullary reticular formation in the rat. J Comp Neurol 293:540-580.

Jenny AB, Saper CB. 1987. Organization of the facial nucleus and corticofacial projection in the monkey: a reconsideration of the upper motor neuron facial palsy. Neurology 37:930-939.

Kolb B, Whishaw IQ. 1990 and 1996, *Fundamentals of Human Neuropsychology*, 1990, 3rd ed.; 1996, 4th ed. New York: Freeman.

Kruse MN, Mallory BS, Noto H, Roppolo JR, deGroat WC. 1992. Modulation of the spinobulbospinal micturition reflex pathway in cats. Am J Physiol 262:R478-R484.

Kuypers HGJM. 1958. Corticobulbar connexions to the pons and lower brain stem in man. Brain 81:364-388.

Patten J. 1977. *Neurological Differential Diagnosis*. New York: Springer.

Rinaman L, Card JP, Schwaber JS, Miselis RR. 1989. Ultrastructural demonstration of a gastric monosynaptic vagal circuit in the nucleus of the solitary tract in rat. J Neurosci 9:1985-1996.

Smith JC, Ellenberger HH, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. 1991. Pre-Bötzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 254:726-729.

Spencer SE, Sawyer WB, Wada H, Platt KB, Loewy AD. 1990. CNS projections to the pterygopalatine parasympathetic preganglionic neurons in the rat: a retrograde transneuronal viral cell body labeling study. Brain Res 534:149-169.

Svien HJ, Baker HL, Rivers MH. 1963. Jugular foramen syndrome and allied syndromes. Neurology 13:797-809.

Wallenberg A. 1971. Acute disease of the medulla: Embolus to the posterior inferior cerebellar artery? In: JK Wolf, ed. *The Classical Brain Stem Syndromes*, pp. 119-136. Springfield, IL: Thomas.

Wallin BG, Westerberg CE, Sundlöf G. 1984. Syncope induced by glossopharyngeal neuralgia: sympathetic outflow to muscle. Neurology 34:522-524.

45

Regulación de la sensibilidad, el movimiento y la consciencia por el tronco encefálico

Los grupos celulares del tronco encefálico con largas proyecciones pueden definirse por sus neurotransmisores

Las vías sensitiva y motora están reguladas por proyecciones descendentes del tronco encefálico

- El dolor está regulado por proyecciones descendentes monoaminérgicas
- La postura, la marcha y el tono muscular están regulados por dos fascículos reticuloespinales

La activación y la consciencia están reguladas por proyecciones ascendentes del tronco cerebral

- La conciencia representa la actividad de toda la corteza cerebral
- El EEG refleja dos modos de activación de las neuronas talámicas
- La lesión de cualquier rama del sistema ascendente de activación puede alterar la consciencia
- El daño prosencefálico bilateral puede causar coma o un estado vegetativo persistente, o equivaler a la muerte cerebral

Resumen

Nota adicional: exploración del paciente en coma

- Los estados de consciencia se evalúan clínicamente según la reactividad al ambiente
- La pérdida de consciencia puede tener un origen estructural o metabólico
- La exploración de cuatro sistemas funcionales permite obtener indicios importantes sobre la causa del coma estructural
- La asistencia urgente del paciente en coma puede salvarle la vida

En el último capítulo hemos examinado los grupos de interneuronas que rodean los núcleos de los pares craneales en la formación reticular del tronco encefálico. Estas interneuronas reticulares tienen prolongaciones locales que intervienen en reflejos y en funciones estereotipadas sencillas, como la masticación y la deglución. En este capítulo examinaremos los *sistemas de proyección larga* de la formación reticular: las neuronas cuyos axones ascienden al prosencéfalo o descienden a la médula espinal. Estas neuronas regulan funciones complejas del sistema nervioso central, como la percepción del dolor y el control de la postura y la consciencia. A través de estos sistemas de proyección larga, el tronco encefálico mantiene el nivel de actividad necesario para la consciencia sensitiva, las respuestas motoras y la activación con relación a estados del comportamiento.

Los grupos celulares del tronco encefálico con largas proyecciones pueden definirse por sus neurotransmisores

Aunque los primeros neuroanatomistas describieron la formación reticular como una zona mal organizada, los métodos modernos han demostrado que está compuesta de sistemas de neuronas con neurotransmisores y conexiones específicos. Esos sistemas se extienden a menudo más allá de los núcleos definidos por las tinciones tradicionales de las células y las fibras nerviosas. Con el fin de superar esta discrepancia, los primeros investigadores utilizaban una combinación de letras y números para identificar grupos de neuronas específicas de un neurotransmisor: las letras para el neurotransmisor y los números para el orden rostrocaudal del grupo celular. Aunque esta nomenclatura es conveniente y aún se utili-

Recuadro 45-1. Principales sistemas reguladores del encéfalo

Grupos celulares noradrenérgicos

Las neuronas noradrenérgicas están situadas en dos columnas, una dorsal y otra ventral (Fig. 45-1). A nivel del bulbo, la columna ventral contiene neuronas asociadas con el *núcleo ambiguo* (grupo A1); las de la columna dorsal forman parte del núcleo del fascículo solitario y el núcleo motor dorsal del vago (grupo A2). Ambos grupos se proyectan al hipotálamo y controlan las funciones cardiovasculares y endocrinas. En la protuberancia, la columna ventral comprende los grupos celulares A5 y A7, que se encuentran en la formación reticular ventrolateral de ese órgano. Estos grupos A5 y A7 proporcionan sobre todos proyecciones a

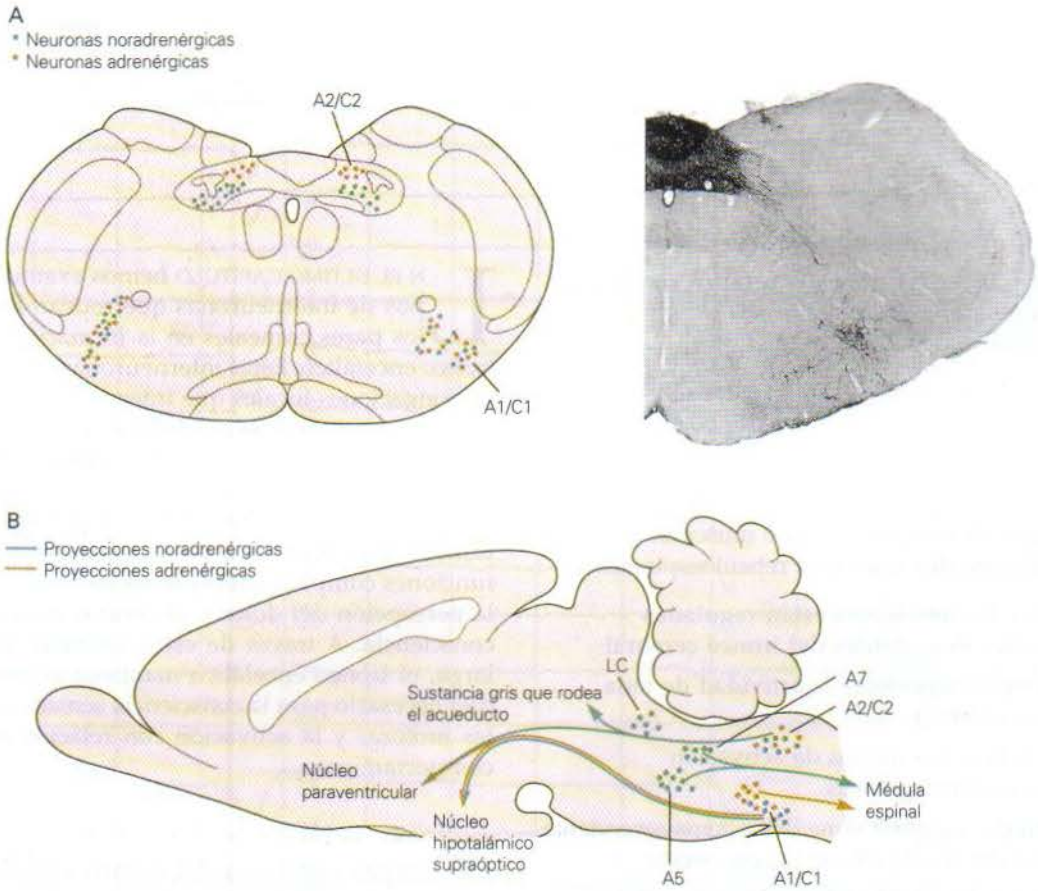


Figura 45-1. Neuronas noradrenérgicas y adrenérgicas del bulbo y la protuberancia.

A. Las neuronas catecolaminérgicas de la parte dorsal del bulbo (los grupos **A2** noradrenérgico y **C2** adrenérgico) forman parte del núcleo del fascículo solitario. Los de la parte ventrolateral del bulbo (los grupos **A1** noradrenérgico y **C1** adrenérgico) están localizados cerca del núcleo ambiguo.

B. La proyección adrenérgica a la médula espinal procede de las neuronas de **C1**, mientras que la noradrenérgica lo hace de los grupos **A5** y **A7**, así como del locus ceruleus **(LC)** (grupo A6). Las aferencias noradrenérgicas ascendentes al hipotálamo proceden de los grupos celulares **A1** y **A2**, mientras que las adrenérgicas provienen del grupo **C1**.

la médula espinal que regulan reflejos autónomos y la sensibilidad dolorosa. El grupo de células A6, o *locus ceruleus*, asienta en la parte posterior y externa de la sustancia gris que rodea el acueducto y el cuarto ventrículo (Fig. 45-2). El locus ceruleus, que mantiene el estado de vigilia y la capacidad de respuesta a estímulos ambientales inesperados, envía amplias prolongaciones a la corteza cerebral y el cerebelo, así como otras descendentes al tronco encefálico y la médula espinal.

Grupos de células adrenérgicas

Algunas neuronas de las dos columnas de células del bulbo identificadas como catecolaminérgicas fueron reconocidas más tarde como sintetizadoras de adrenalina. El grupo de células adrenérgicas C1 forma una extensión rostral de la columna A1 en la parte rostral ventrolateral del bulbo (Fig. 45-1). Muchas neuronas C1 envían prolongaciones a la médula espinal, en par-

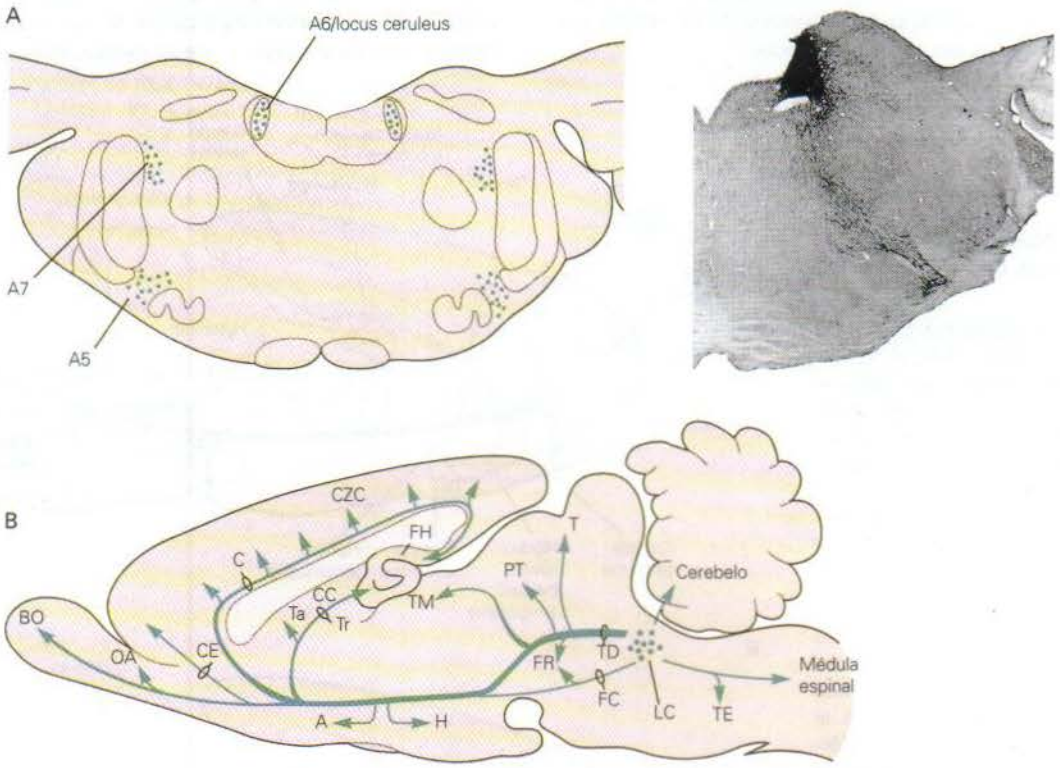


Figura 45-2. Neuronas noradrenérgicas de la protuberancia.

A. Las neuronas noradrenérgicas están diseminadas por la protuberancia, donde forman tres o más grupos definidos: el locus ceruleus (grupo **A6**) en la sustancia gris que rodea el acueducto, el grupo **A7**, en posición más ventrolateral, y el grupo **A5**, a lo largo del borde ventrolateral del techo de la protuberancia.

B. Las neuronas A5 y A7 inervan sobre todo el tronco encefálico y la médula espinal, mientras que el **locus ceruleus** proporciona eferencias ascendentes importantes al tálamo y la corteza cerebral, así como proyecciones descendentes al tronco encefálico, el cerebelo y la médula espinal. **A** = núcleo amigdalino; **OA** = núcleo olfatorio anterior; **TE** = tronco encefálico; **C** = fascículo cingulado; **CC** = cuerpo calloso; **FC** = fascículo tegmentario central; **CZC** = corteza cerebral; **TD** = fascículo tegmentario dorsal; **CE** = cápsula externa; **Tr** = trígono cerebral; **H** = hipotálamo; **FH** = formación del hipocampo; **LC** = locus ceruleus; **BO** = bulbo olfatorio; **PT** = núcleos pretectales; **FR** = formación reticular; **Ta** = tabique; **T** = techo; **TM** = tálamo.

(continúa)

Recuadro 45-1. Principales sistemas reguladores del encéfalo (continuación)

ticular a la columna preganglionar simpática, donde se piensa que proporcionan aferencias excitadoras tónicas a las neuronas vasomotoras. Otras neuronas C1 terminan en el hipotálamo, donde regulan respuestas cardiovasculares y endocrinas. Las neuronas adrenérgicas C2, que son un componente del *núcleo del fascículo solitario*, contribuyen a la vía ascendente que va al *núcleo parabraquial* (Fig. 45-1), que, según se cree, transmite información digestiva. El grupo adrenérgico C3 está situado cerca de la línea media, en el extremo rostral del bulbo. Neuronas mezcladas con los grupos C3 y C1 proporcionan aferencias importantes al locus ceruleus, pero la mayoría de las células que contribuyen a esta vía no son adrenérgicas.

Grupos celulares dopaminérgicos

Los grupos celulares dopaminérgicos del mesencéfalo y el prosencéfalo se numeraron inicialmente como si fueran la continuación rostral del sistema noradrenérgico, ya que su identificación estaba basada en la histofluorescencia, que no distingue muy bien entre dopamina y noradrenalina.

Los grupos celulares A8-A10 forman la parte compacta de la sustancia negra y las áreas adyacentes del techo del mesencéfalo (Fig. 45-3). Envían sus principales aferencias dopaminérgicas ascendentes al telencéfalo, incluida la vía negroestriada que inerva el cuerpo estriado y, según parece, está implicada en el

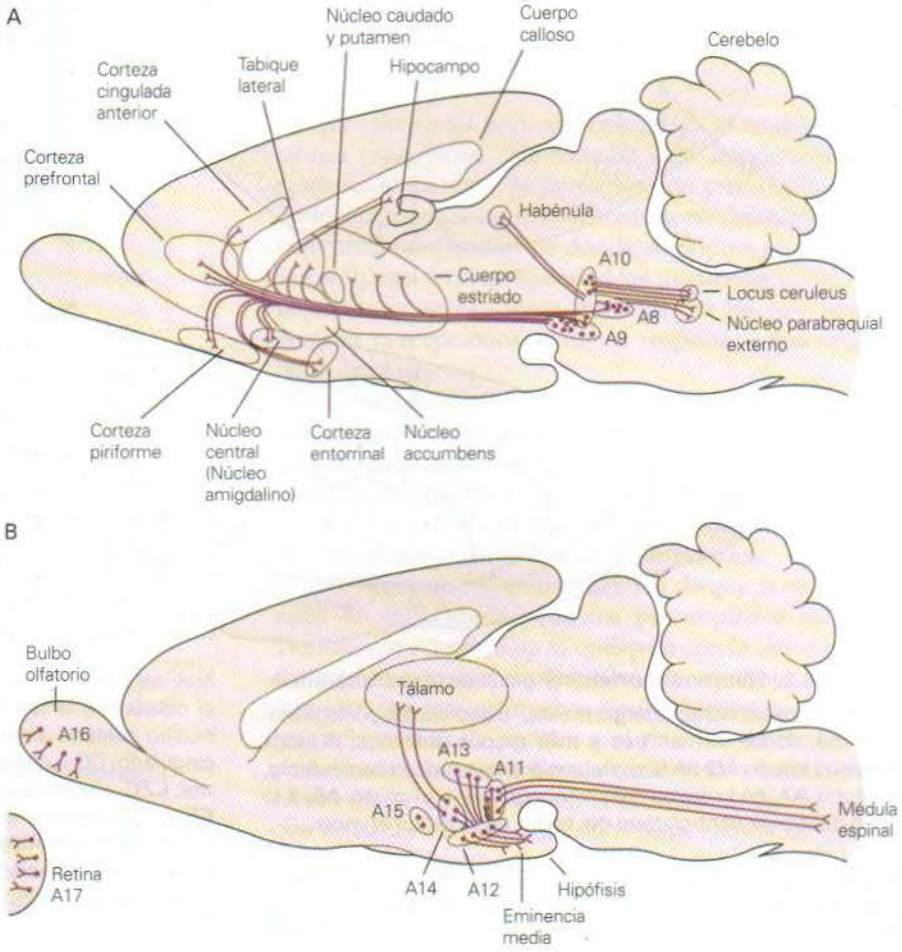


Figura 45-3. Neuronas dopaminérgicas del tronco encefálico y el hipotálamo.

A. Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (grupo **A9**), el campo retrorrubral adyacente (grupo **A8**) y el área tegmental ventral (grupo **A10**) proporcionan una importante vía ascendente que termina en el cuerpo estriado, la corteza frontotemporal y el sistema límbico, incluidos la porción central del núcleo amigdalino y el tabique lateral.

B. Las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo de los grupos celulares **A11** y **A13**, situados en la zona incierta, proporcionan vías descendentes largas a las áreas autónomas de la parte más inferior del tronco encefálico y la médula espinal. Neuronas de los grupos **A12** y **A14**, situados a lo largo de la pared del tercer ventrículo, están implicadas en el control endocrino. Algunas de ellas liberan dopamina como factor inhibidor de la liberación de prolactina en la circulación portal de la hipófisis.

inicio de las respuestas motoras. Las vías dopaminérgicas mesocorticales y mesolímbicas que proceden del grupo A10 inervan la corteza frontal y temporal y las estructuras límbicas de la base del prosencéfalo. Se ha implicado a estas vías en la emoción, el pensamiento y el almacenamiento de la memoria. Los grupos celulares A11 y A13, situados en la parte dorsal del hipotálamo, envían importantes vías dopaminérgicas descendentes a la médula espinal. Se piensa que estas vías regulan las neuronas simpáticas preganglionares. Los grupos celulares A12 y A14, situados a lo largo de la pared del tercer ventrículo, forman parte del sistema neuroendocrino hipotalámico tuberoinfundibular. También hay neuronas dopaminérgicas en el sistema olfatorio (células A15 en el tubérculo olfatorio y A16 en el bulbo olfatorio) y en la retina (células A17).

Grupos celulares serotoninérgicos

La mayoría de las neuronas serotonérgicas están localizadas a lo largo de la línea media del tronco encefálico, en los *núcleos del rafe* (de la palabra francesa *raphé*, que significa *intersticio*). Las neuronas del rafe de los grupos celulares B1-B3 situados a lo largo de la parte caudal del bulbo (Fig. 45-4) envían proyecciones descendentes a los sistemas motor y autónomo de la médula espinal. El núcleo magno del rafe (B4), situado a nivel de la parte rostral del bulbo, se proyecta al asta posterior de la médula, y se piensa que regula la percepción del dolor. Los grupos serotoninérgicos de la protuberancia y el tronco encefálico (B5-B9) comprenden los núcleos de los rafes pontino, dorsal y mediano, y se proyectan prácticamente a todo el prosencéfalo. Las vías desempeñan importantes funciones reguladoras en el control cardiovascular y termorregulador del hipotálamo, y regulan la capacidad de respuesta de las neuronas corticales.

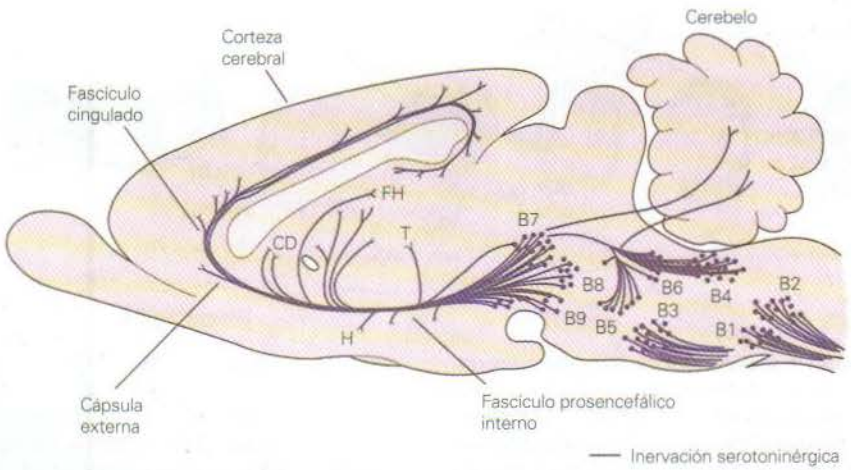


Figura 45-4. Neuronas serotoninérgicas a lo largo de la línea media del tronco encefálico. Las neuronas de los grupos B1-3, que corresponden a los núcleos del rafe magno, el rafe pálido y el rafe oscuro, se proyectan a la parte inferior del tronco encefálico y la médula espinal. Las neuronas de los grupos B4-9, que incluye los núcleos de los rafes pontino, mediano y dorsal, se proyectan a la parte superior del tronco encefálico, el hipotálamo, el tálamo y la corteza cerebral. **CD** = núcleo caudado; **FH** = formación del hipocampo; **H** = hipotálamo; **T** = tálamo.

(continúa)

Recuadro 45-1. Principales sistemas reguladores del encéfalo (continuación)

Grupos celulares colinérgicos

La acetilcolina es el transmisor utilizado tanto por neuronas motoras somáticas como autónomas. Se han encontrado algunos grupos de interneuronas colinérgicas en el tronco encefálico y el prosencéfalo, y grandes neuronas colinérgicas del techo mesopontino y la parte basal del prosencéfalo dan origen a largas proyecciones ascendentes (Fig. 45-5). Las neuronas colinérgicas mesopontinas se dividen en una columna ventrolateral (grupo celular Ch6, o *núcleo pedunculopontino*), muy cerca del borde externo del pedúnculo cerebeloso superior, y una columna dorsomedial (grupo celular Ch5, o *núcleo laterodorsal del techo*), que es un componente de la sustancia gris que rodea el acueducto justo por delante del locus ceruleus. Estos dos grupos celulares envían una importante proyección descendente a la formación reticular de la protuberancia y el bulbo, y proporcionan una amplia inervación colinérgica ascendente al tálamo. Se cree que estas proyecciones son muy importantes para la regulación de los ciclos de sueño y vigilia (Capítulo 47).

Grupos celulares histaminérgicos

Las neuronas histaminérgicas del encéfalo de los mamíferos están localizadas en un grupo importante de la parte posterior y externa del hipotálamo, el *núcleo tuberomamilar*, y en varios grupos menores asociados a aquél (grupos celulares E1-E5) (Fig. 45-6). Hay aproximadamente tantas neuronas histaminérgicas en el núcleo tuberomamilar como neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus, y sus proyecciones son igualmente diversas, yendo desde la médula espinal a todo el manto de la corteza cerebral. Es posible que las neuronas histaminérgicas del núcleo tuberomamilar ayuden a mantener la activación del prosencéfalo. Otras neuronas del área hipotalámica externa, que contienen neurotransmisores peptídicos (orexina o melanina), también envían proyecciones difusas a la corteza, el tronco encefálico y la médula espinal (véase la Fig. 45-10), y contribuyen a las respuestas de activación.

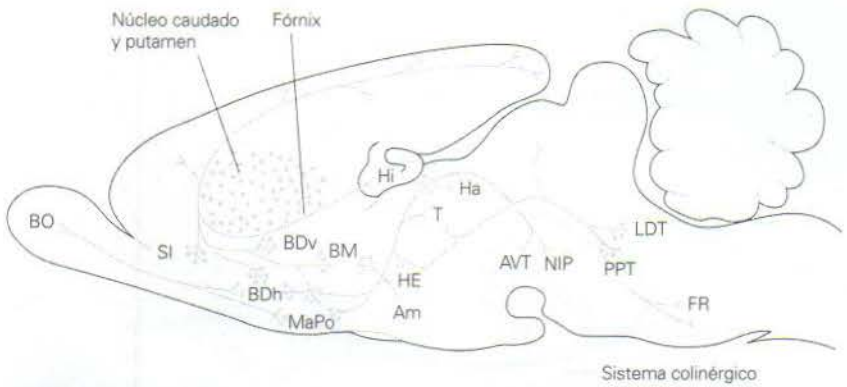


Figura 45-5. Las neuronas colinérgicas de la parte superior del techo de la protuberancia y la parte basal del prosencéfalo inervan una gran parte del tronco encefálico y el prosencéfalo. Los grupos colinérgicos de la parte basal del prosencéfalo comprenden el tabique interno (SI) (grupo Ch1), los núcleos de los brazos vertical y horizontal de la banda diagonal (**BDv** y **BDh**) (grupos Ch2 y Ch3) y el núcleo basal de Meynert (**BM**) (grupo Ch4), que inervan topográficamente toda la corteza cerebral, incluidos el hipocampo (**Hi**) y el núcleo amigdalino (**Am**). Las neuronas colinérgicas protuberanciales de los núcleos tegmentales laterodorsales (**LDT**) (grupo Ch5) y pedunculopontinos (**PPT**) (grupo Ch6) inervan la formación reticular del tronco encefálico (**FR**), así cómo el tálamo (**T**). **Ha** = núcleo de la habénula; **NIP** = núcleo interpeduncular; **HE** = hipotálamo externo; **MaPo** = núcleo preóptico magnocelular; **BO** = bulbo olfatorio; **AVT** = área ventral del techo.

za habitualmente, tiende a enmascar las relaciones funcionales entre estos grupos celulares y los núcleos teñidos con la coloración de Nissl.

Los primeros grupos celulares del tronco encefálico definidos mediante un neurotransmisor se identificaron por histofluorescencia, un método que visualiza las células nerviosas que contienen noradrenalina, dopamina y serotonina. La organización de estos sistemas monoaminérgicos se definió de nuevo más tarde mediante innmunocitoquímica, utilizando antisueros frente a transmisores específicos o a las enzimas que los sintetizan. Estudios posteriores han demostrado que algunas de las neuronas catecolaminérgicas del bulbo raquídeo utilizan adrenalina como neurotransmisor, en vez de noradrenalina o dopamina, y que un quinto sistema monoaminérgico de neuronas del tronco encefálico utiliza la histamina. Por último, se ha descubierto un sistema de neuronas colinérgicas. Cada uno de estos sistemas neuronales tie-

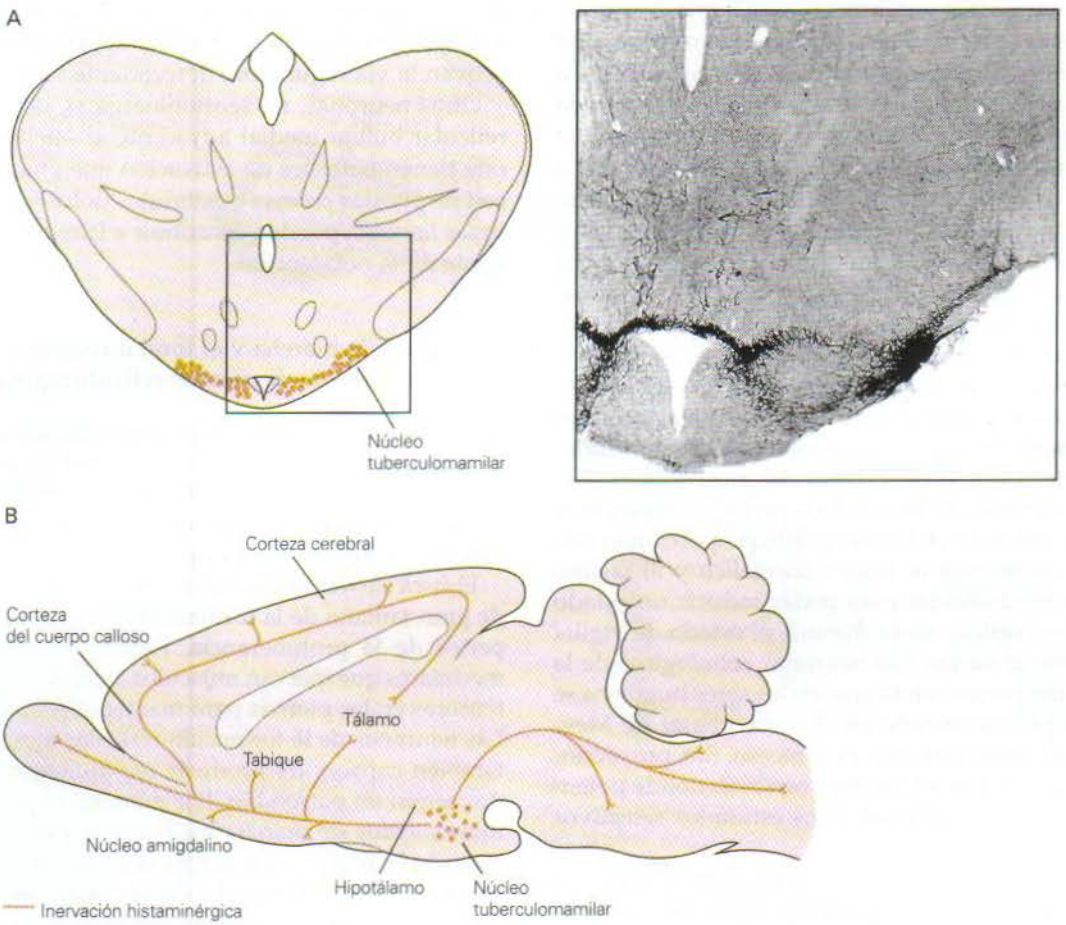


Figura 45-6. Todas las neuronas histaminérgicas del encéfalo están localizadas en el hipotálamo.

A. Las células histaminérgicas están amontonadas en la parte posteroexterna del hipotálamo. Hay dos grupos principales, uno situado en posición ventrolateral, a lo largo del borde del cerebro, y otro dorsomedial, a lo largo del borde de la fosita mamilar del tercer ventrículo. La fotografía de la derecha muestra que algunas células histaminérgicas tienden un puente entre estos dos grupos principales.

B. Las neuronas histaminérgicas inervan todo el neuroeje, desde la corteza cerebral hasta la médula espinal.

ne amplias conexiones con la mayoría de las áreas del cerebro, y cada uno de ellos desempeñan una función importante en la regulación del tono sensitivo, motor y de activación. Los principales componentes de estos sistemas se resumen en el Recuadro 45-1.

La mayor colección de *neuronas noradrenérgicas* está en la protuberancia, en el locus ceruleus (Figs. 45-1 y 45-2). Es importante observar que, aunque este centro se proyecta a todas las regiones importantes del encéfalo y la médula espinal, en los seres humanos no contiene más que unas 10 000 neuronas a cada lado del encéfalo. El locus ceruleus mantiene la vigilancia y la capacidad de respuesta a nuevos estímulos, y de esa forma influye tanto en la activación a nivel del prosencéfalo como en la percepción sensitiva y el tono motor en el tronco encefálico y la médula espinal.

El grupo más amplio de *neuronas dopaminérgicas* del encéfalo está en el mesencéfalo, incluidas la sustancia ne-

gra y el área tegmental ventral adyacente (Fig. 45-3). Estas neuronas envían un gran número de señales ascendentes a la corteza del cerebro y los ganglios basales, que son importantes para el inicio de las respuestas funcionales. Las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo participan en la regulación autónoma y endocrina.

Las *neuronas serotoninérgicas* se encuentran sobre todo en los núcleos del rafe, localizados a lo largo de la línea media del tronco encefálico, desde el mesencéfalo hasta el bulbo (Fig. 45-4). El extremo anterior de este sistema se proyecta principalmente al prosencéfalo, donde ayuda a regular los ciclos de sueño y vigilia, el comportamiento afectivo, el consumo de alimentos, la termorregulación y el comportamiento sexual. En cambio, las neuronas del rafe de la parte inferior de la protuberancia y el bulbo se proyectan al tronco encefálico y la médula espinal, donde participan en la regulación del tono en los sistemas motores y en la percepción del dolor (véase el Capítulo 24).

Los grupos más grandes de *neuronas colinérgicas* del encéfalo (aparte de las neuronas motoras) se encuentran en el mesencéfalo y la parte basal del prosencéfalo (Fig. 45-5). Las neuronas de los núcleos pedunculopontino y laterodorsal del techo del mesencéfalo proporcionan una inervación colinérgica al tronco encefálico y al tálamo que resulta fundamental para poder inducir un estado de activación cortical, tanto durante el estado de vigilia como durante el sueño. Las neuronas colinérgicas de la parte basal del prosencéfalo, que en los seres humanos se encuentran principalmente en el núcleo basal de Meynert, también participan en este proceso. Sus proyecciones van en gran parte a la corteza cerebral, donde potencian las respuestas corticales a los estímulos sensitivos que llegan a ella.

Las *neuronas histaminérgicas* se encuentran en el núcleo tuberomamilar de la parte posteroexterna del hipotálamo (Fig. 45-6). Estas células envían proyecciones reguladas a todas las partes principales del sistema nervioso, como el locus ceruleus. Se piensa que son importantes para regular el nivel de activación funcional.

Las vías sensitiva y motora están reguladas por proyecciones descendentes del tronco encefálico

El dolor está regulado por proyecciones descendentes monoaminérgicas

Las proyecciones monoaminérgicas al asta posterior de la médula espinal descienden desde el núcleo magno serotoninérgico del rafe hasta la línea media de la parte anterior del bulbo, y desde los grupos celulares noradrenérgicos hasta la protuberancia. La activación de cualquiera de esas vías monoaminérgicas puede inhibir la transmisión de información nociceptiva (véase el Capítulo 24).

Las neuronas serotoninérgicas del núcleo magno del rafe reciben aferentes de las neuronas encefalinérgicas de la sustancia gris que rodea el acueducto. La estimulación eléctrica de esta sustancia gris produce analgesia, que se bloquea mediante la administración de un antagonista de los opiáceos, la naloxona, en el núcleo magno del rafe, lo que sugiere que los opiáceos endógenos liberados aquí activan la vía reguladora descendente.

Otras neuronas, no serotoninérgicas, de la formación reticular bulbar medial adyacente al núcleo magno del rafe tienen patrones de activación que guardan relación con respuestas reflejas a estímulos dolorosos. Estas neuronas también pueden contribuir a la regulación descendente de la nocicepción.

La postura, la marcha y el tono muscular están regulados por dos fascículos reticuloespinales

Dos vías descendentes largas procedentes de la formación reticular se asocian con el control de la postura: se trata de los fascículos reticuloespinales interno y externo. Estas vías y su valor para el control motor se estudian con mayor detalle en el Capítulo 41.

El *fascículo reticuloespinal interno* se origina en neuronas de gran tamaño de la formación reticular de la parte superior de la protuberancia. Facilita neuronas motoras medulares que inervan músculos axiales y respuestas extensoras en las piernas para mantener el apoyo postural. Las neuronas de la formación reticular mesopontina son también capaces de producir movimientos estereotipados según un patrón fijo. Por ejemplo, es posible inducir movimientos de marcha mediante la estimulación eléctrica de la región locomotora del mesencéfalo, un área adyacente al núcleo pedunculopontino colinérgico con amplias aferencias procedentes del sistema extrapiramidal (véase el Capítulo 37).

La *vía reticuloespinal externa* surge de neuronas de la formacion reticular bulbar interna e inhibe la activación de neuronas motoras medulares y craneales. La actividad de las neuronas glicinérgicas de esta vía envía salvas de potenciales sinápticos inhibidores a las neuronas motoras, lo que produce una disminución del tono motor, o *atonía*. Grandes salvas de activación de las neuronas de la formación reticular bulbar interna están asociadas con la atonía que se produce durante el sueño con movimientos rápidos del ojo (REM). Se piensa que estas salvas están bajo el control de neuronas colinérgicas del núcleo pedunculopontino.

La activación y la consciencia están reguladas por proyecciones ascendentes del tronco encefálico

Las vías ascendentes que van desde los grupos de células monoaminérgicas del tronco encefálico y el hipotálamo

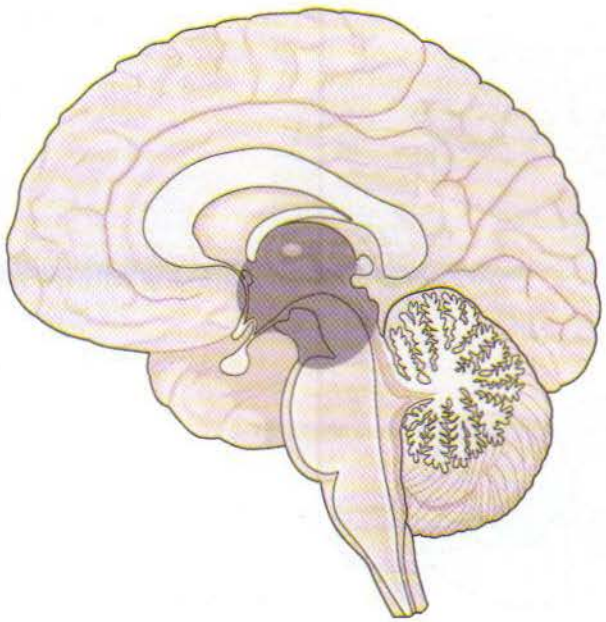


Figura 45-7. Las lesiones del sistema de activación ascendente, desde la parte anterior de la protuberancia hasta el tálamo y el hipotálamo (zona de color púrpura), pueden causar pérdida de consciencia.

hasta la corteza cerebral y el tálamo aumentan el estado de alerta y la vigilia, así como la capacidad de respuesta de las neuronas corticales y talámicas a los estímulos sensitivos, estado conocido como *activación*. A estas vías se les unen las señales colinérgicas ascendentes procedentes de los núcleos pedunculopontino y tegmental laterodorsal y por otros grupos celulares procedentes del núcleo parabraquial, a través de la formación reticular paramediana del mesencéfalo, para formar un *sistema de activación ascendente*.

El sistema de activación ascendente se divide en dos ramas principales en la unión del mesencéfalo y el diencéfalo. Una rama penetra en el tálamo, donde activa y regula núcleos talámicos de relevo, así como núcleos intralaminares y otros relacionados con ellos, con extensas proyecciones corticales. La otra rama pasa a través del área hipotalámica externa y recibe las eferencias ascendentes procedentes de grupos celulares hipotalámicos y prosencefálicos basales, que inervan de manera difusa la corteza cerebral. Las lesiones que interrumpen cualquiera de estas dos ramas alteran la consciencia (Fig. 45-7).

La consciencia representa la suma de toda la actividad de la corteza cerebral

La naturaleza de la consciencia ha sido tema muy debatido en la filosofía, al menos desde el *Meno* de Platón. Sin embargo, sólo en los últimos 100 años las hipótesis de la naturaleza de la consciencia se han basado por el conocimiento científico de cómo trabaja el cerebro. Actualmente existe el acuerdo general de que la consciencia es la propiedad de saber quién es uno mismo y cuál es su lugar en el medio que le rodea. Científicamente, esta propiedad es muy difícil de medir (véase el Capítulo 20).

Como resultado de ello, los médicos por lo general se remiten a una definición pragmática basada en la observación: la capacidad del individuo para responder de forma apropiada a los estímulos ambientales. Observaciones clínicas cuidadosas demuestran que esta capacidad para orientarse de forma apropiada frente a los estímulos depende de la suma de actividades de ambos hemisferios cerebrales. Cuando hay partes de la corteza cerebral lesionadas, el paciente puede ser incapaz de procesar algunos tipos de información, y de esta manera deja de ser consciente de determinados aspectos del ambiente que lo rodea. Por ejemplo, un paciente con una lesión en el área de Wernicke del hemisferio dominante no reconocerá el contenido semántico del lenguaje, por lo que utilizará e interpretará el lenguaje sólo por la gesticulación emocional. Este tipo de pérdida «fraccionada» de la consciencia se estudia con mayor detalle en el Capítulo 19. Según este concepto de la consciencia, su deterioro generalizado implica una disfunción difusa en los dos hemisferios cerebrales.

Un problema que plantea la definición de consciencia basada en la capacidad de responder a los estímulos surgió a principios del siglo XX cuando los médicos empezaron a publicar casos de pacientes con lesiones del tronco encefálico, pero sin alteraciones de los hemisferios cerebrales, que eran incapaces de responder a los estímulos. La mayoría de los observadores pensó que esta incapacidad reflejaba sobre todo una alteración de las vías sensitiva y motora. A falta de una medida independiente de la actividad cortical, esa teoría era difícil de refutar.

Por suerte, a finales de los años 20, Hans Berger, un psiquiatra suizo, inventó el electroencefalograma (EEG) para evaluar la actividad eléctrica de la corteza cerebral (véase el Recuadro 46-1). Durante los períodos de vigilia atenta, el EEG muestra un patrón de actividad eléctrica rápida ($\gg$12 Hz) de bajo voltaje, denominada *desincronizada*. Durante el sueño profundo, el EEG está dominado por una actividad eléctrica lenta ($\ll$3 Hz) de alto voltaje, denominada *sincronizada* (Fig. 45-8). Estos patrones se analizan con detalle en el Capítulo 47.

El EEG refleja dos modos de activación de las neuronas talámicas

El EEG es importante para evaluar el estado de vigilia, ya que la actividad eléctrica de la corteza cerebral refleja los patrones de activación del sistema talamocortical, que es un componente necesario para mantener dicho estado. Como veremos en los dos capítulos siguientes, la activi-

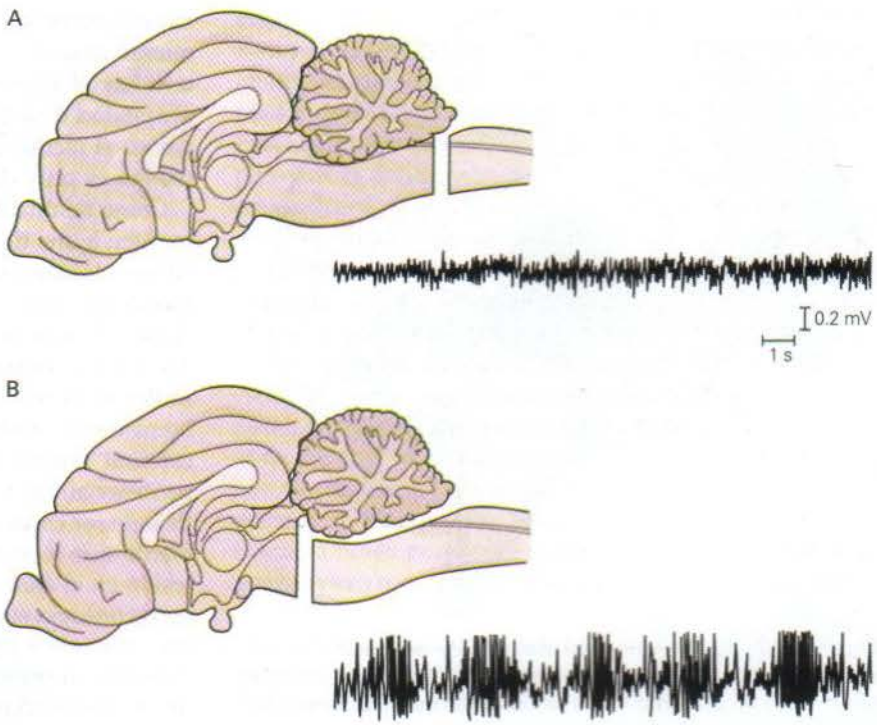


Figura 45-8. El electroencefalograma mide la actividad eléctrica de la corteza cerebral.

A. Un corte transversal de la parte inferior del tronco encefálico al nivel mostrado en el dibujo, aísla el encéfalo de las señales sensitivas de llegada a través de la médula espinal, preparado anatómico que el neurofisiólogo belga Frédéric Bremer llamaba *encéfalo aislado*. Los animales con esta lesión están despiertos, responden tanto a los estímulos trigeminales como a los visuales y auditivos, y mueven la cara y los ojos de manera normal. El electroencefalograma (EEG) de esos animales presenta normalmente un patrón rápido y de bajo voltaje, es decir, *desincronizado*, que es típico de la vigilia.

B. Cuando se hace un corte al nivel señalado en el dibujo, entre los tubérculos cuadrigéminos superior e inferior, el gato parece estar durmiendo, y no responde a los estímulos visuales con movimientos de los ojos. En los animales, el patrón del EEG es normalmente lento y de alto voltaje, es decir, *sincronizado*, compatible con el sueño.

dad eléctrica medida en la superficie del cráneo refleja la suma de las actividades de potenciales sinápticos en las dendritas de las neuronas corticales. El patrón rítmico específico de las ondas del EEG reflejan, por lo tanto, las ondas sincronizadas de los potenciales sinápticos excitadores que llegan a la corteza cerebral desde el tálamo. La naturaleza rítmica de la actividad talámica se debe, a su vez, a dos importantes propiedades de las neuronas talámicas de relevo.

En primer lugar, las neuronas talámicas de relevo tienen dos estados fisiológicos diferentes: un modo de transmisión y un modo de descarga (Fig. 45-9). Cuando el potencial de membrana en reposo de esas neuronas está cerca del umbral de activación, la neurona se encuentra en *modo de transmisión:* los potenciales sinápticos de excitación que llegan a ella pueden activar la neurona según un patrón que refleja el estímulo sensitivo. Cuando la neurona talámica es hiperpolarizada por una señal inhibidora, se encuentra en el modo de descarga.

Como veremos con detalle en el Capítulo 46, las neuronas talámicas de relevo tienen un canal especial de calcio sensible al voltaje, que se inactiva cuando el potencial de membrana está cerca del umbral. Cuando la célula de relevo está hiperpolarizada, los potenciales sinápticos excitadores que llegan a ella pueden desencadenar la apertura transitoria de los canales del calcio. Estos canales producen una corriente de calcio que lleva el potencial de membrana por encima del umbral de salva de potenciales de acción. La célula lanza entonces una salva de potenciales de acción que produce nuevas aperturas de canales del calcio, hasta que haya penetrado en la célula una cantidad de calcio suficiente para desencadenar una corriente de potasio activada por el calcio. Esta corriente de potasio hiperpolariza la célula, dejándola dispuesta para otro ciclo de salvas.

Esto plantea varias cuestiones. ¿Cómo se hiperpolarizan las células talámicas de relevo en primer lugar? ¿Cuál es la naturaleza de la señal inhibidora? Las neuronas talámicas de relevo tienen una fuerte interacción recíproca con interneuronas inhibidoras GABAérgicas del núcleo reticular del tálamo. Este núcleo forma una capa de neuronas GABAérgicas que se extienden a lo largo de la superficie externa del tálamo. Sus dendritas reciben colaterales tanto de los axones talamocorticales como corticotalámicos que pasan a través de ellas. El núcleo reticular está organizado de forma topográfica, y sus neuronas envían proyecciones de regreso a los núcleos de relevo de los que reciben sus señales. Cuando las neuronas del núcleo reticular se activan, hiperpolarizan neuronas talámicas de relevo, con lo que determinan si éstas serán capaces de alcanzar el umbral de activación en respuesta a señales sensitivas.

Tanto los núcleos talámicos de relevo como las neuronas inhibidoras del núcleo reticular entran en el modo de salvas de descarga cuando están hiperpolarizadas. Las aferencias procedentes de las neuronas reticulares producen potenciales sinápticos inhibidores en las neuronas de relevo que están mediadas por receptores de $GABA_B$. Esta aferencia elimina la inactivación de los canales del calcio, y el rebote del potencial de membrana lanza una

salva de potenciales de acción. A su vez, las neuronas talámicas de relevo proporcionan señales excitadoras a las neuronas reticulares, que desencadenan otra andanada de activación en las neuronas reticulares.

La activación rítmica y sincrónica de las neuronas talámicas de relevo que resulta de ello produce ondas de potenciales postsinápticos excitadores en las dendritas de las neuronas corticales. Estas ondas de despolarización aparecen en el EEG en forma de ondas lentas rítmicas, patrón que indica que el tálamo es incapaz de retransmitir información sensitiva a la corteza (Fig. 45-9). Este patrón sincronizado de actividad EEG se asocia con el sueño profundo (Capítulo 47) y también se observa en estados patológicos en los que la transmisión talamocortical está bloqueada, como en el coma o durante ciertos tipos de convulsiones (véase el Capítulo 46). En contraste con ello, cuando el tálamo está en modo de transmisión (por ejemplo, durante el estado de vigilia), el patrón desincronizado del EEG refleja la presencia de estímulos sensitivos.

Durante el estado de vigilia normal, el tálamo se encuentra en el modo de transmisión por la acción de señales colinérgicas procedentes de la parte anterior de la protuberancia y la base del prosencéfalo. Las principales aferencias colinérgicas a los núcleos talámicos de relevo proceden de los núcleos pedunculopontinos y de la parte laterodorsal del techo del tronco encefálico. Estos mismos núcleos, junto con neuronas colinérgicas de la base del prosencéfalo, inervan el núcleo reticular del tálamo, reduciendo su actividad, lo que impide que hiperpolarice las neuronas talámicas de relevo durante el estado de vigilia.

La lesión de cualquier rama del sistema ascendente de activación puede alterar la consciencia

Los estudios de lesiones experimentales y la experiencia clínica indican que la lesión de cualquiera de las ramas del sistema de activación ascendente, es decir, de la vía que atraviesa el tálamo o el hipotálamo, puede alterar la consciencia (Fig. 45-10). La sección transversal del tronco encefálico por debajo del nivel de la parte anterior de la protuberancia no afecta al nivel de consciencia. La sección transversal brusca por delante del nivel del tubérculo cuadrigémino inferior induce un coma, que es un estado de profunda incapacidad para ser estimulado. Lesiones más pequeñas, que no afectan más que a la formación reticular paramediana del mesencéfalo, son suficientes para producir este estado, mientras que grandes lesiones de la parte externa del techo del tronco encefálico superior no causan coma. Las lesiones de la formación reticular paramediana hasta la unión del mesencéfalo y el diencéfalo destruyen axones que proceden de todos los componentes del sistema de activación ascendente y alteran la consciencia.

Las lesiones de la parte posteroexterna del hipotálamo interrumpen la vía que atraviesa éste. Esta lesión se traduce en una gran lentitud del EEG y en la imposibilidad de una activación funcional, incluso si la rama que atraviesa el tálamo permanece intacta. Por el contrario, la le-

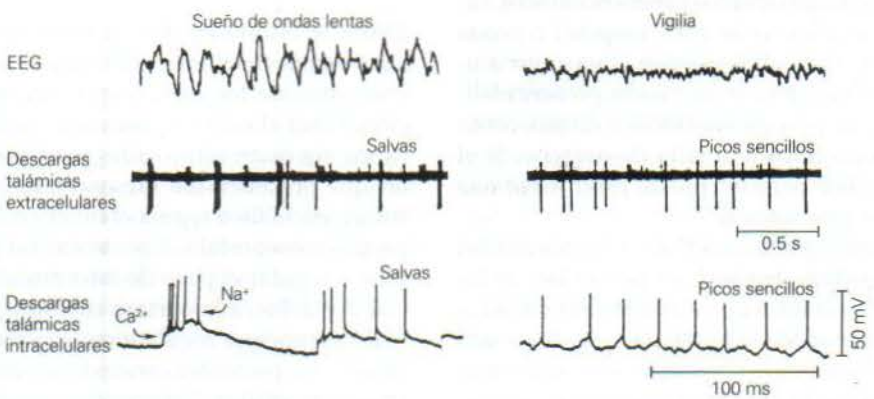


Figura 45-9. La actividad de señalización de las neuronas talámicas de relevo tiene modos de transmisión y de descarga.

Izquierda. Modo de descarga. Cuando las neuronas talámicas son hiperpolarizadas por potenciales postsinápticos inhibidores, responden a despolarizaciones breves con una salva de potenciales de acción **(izquierda).** Cada salva de potenciales de acción crea una barrera de potenciales postsinápticos excitadores sincronizados en las dendritas de las neuronas corticales, lo que produce un patrón de EEG de onda lenta conocido como actividad sincronizada.

Derecha. Modo de transmisión. Cuando las neuronas talámicas están en un estado más despolarizado, la llegada de potenciales excitadores produce potenciales de acción sencillos. En este modo, la neurona talámica transmite fielmente los impulsos sensitivos a la corteza cerebral, pero el complejo patrón de la descarga talámica produce alteraciones casi constantes, a pequeña escala, en los potenciales dendríticos de las neuronas corticales. El patrón de EEG que resulta de ello, de ondas rápidas de voltaje bajo, recibe el nombre de desincronizado.

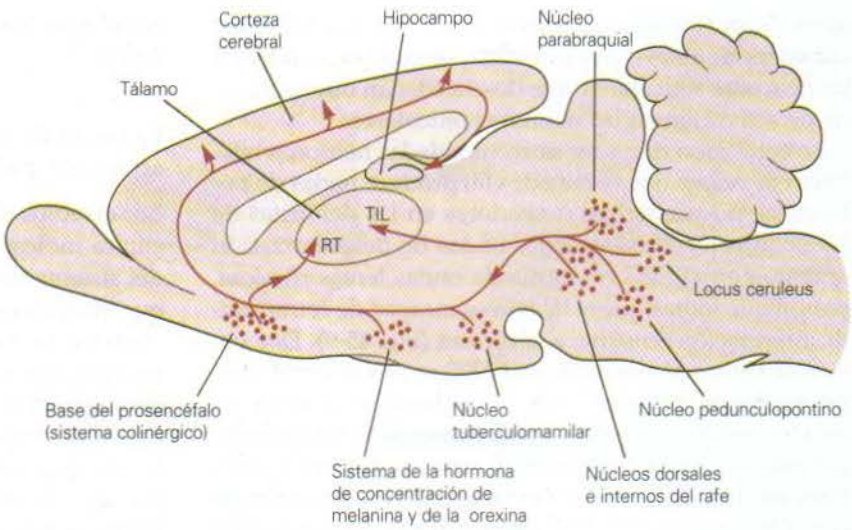


Figura 45-10. El sistema de activación ascendente consta de los axones de grupos celulares de la parte superior del tronco encefálico, el hipotálamo y la base del prosencéfalo. Estas vías inervan de manera difusa el tálamo y la corteza cerebral y mantienen a ambas estructuras en un estado en el que pueden transmitir y responder, respectivamente y de forma apropiada, a la información sensitiva que reciben. La lesión de la vía principal en el tronco encefálico, o de sus ramas en el tálamo o el hipotálamo, puede causar pérdida de consciencia. **RT** = núcleo reticular del tálamo; **TIL** = nucleos talámicos intralaminares.

sión del tálamo o de sus aferencias reticulares impide que el cerebro alcance un estado desincronizado o de vigilia. Si la lesión es suficientemente intensa, se pierde el propio ritmo del EEG.

La alteración prosencefálica bilateral puede causar coma o un estado vegetativo persistente, o equivaler a la muerte cerebral

El coma puede obedecer también a una alteración bilateral de los hemisferios cerebrales. Por ejemplo, hematomas subdurales bilaterales (coágulos sanguíneos en el espacio entre la duramadre y la aracnoides, por lo general como resultado de un traumatismo craneoencefálico), tumores cerebrales múltiples (o de gran tamaño) o zonas de inflamación asociadas a ellos pueden comprimir ambos hemisferios. Casi siempre, la alteración prosencefálica bilateral se debe a un proceso metabólico difuso, como un desequilibrio electrolítico o la falta de oxígeno. Si el desequilibrio metabólico persiste, puede producirse una lesión cortical difusa permanente.

Las grandes neuronas piramidales de la formación del hipocampo y de la corteza cerebral (en particular, de las láminas III y V) son las células que resultan más dañadas por una oxigenación inadecuada *(hipoxia)* o un flujo sanguíneo insuficiente *(isquemia)*. Si resultan lesionadas muchas de ellas, no quedarán suficientes neuronas normales para mantener consciente al paciente. Tras un período de 1 ó 2 semanas de coma, estos pacientes entran en un ciclo de sueño y vigilia inconsciente, que se conoce como *estado vegetativo persistente*. Parecen estar despiertos e incluso pueden comer los alimentos que se les introducen en la boca, sonreír o llorar, y fijar la mirada en los objetos que los rodean, de forma similar a un niño hidrocefálico. Sin embargo, sus acciones no tienen ningún sentido cognitivo y apenas guardan relación con los fenómenos que suceden a su alrededor.

El estado vegetativo persistente debe diferenciarse de la *muerte cerebral*, en la que cesan todas las funciones cerebrales. Los pacientes con muerte cerebral pueden tener respuestas motoras medulares, que pueden incluir actividades estereotipadas como movimientos de retirada o incluso en raros casos la actividad de sentarse o de mover los brazos (síndrome de Lázaro). Incluso en ese caso, no existe ningún movimiento intencionado de las extremidades, la cara y los ojos, ninguna respuesta refleja del tronco encefálico a la estimulación sensitiva (véase más adelante) y ningún movimiento respiratorio espontáneo.

Resumen

El tronco encefálico del ser humano es capaz de organizar muchas funciones estereotipadas que van desde movimientos de los ojos, respuestas orofaciales y respiración, hasta el control postural e incluso la marcha. Estas funciones están controladas por vías motoras descendentes que proceden del mesencéfalo. Al mismo tiempo, el tronco encefálico regula el nivel general de actividad del propio mesencéfalo al controlar los ciclos de sueño y vigilia y regular el paso de información sensitiva, en especial del dolor, a la corteza cerebral.

Estos procesos reguladores se ponen claramente de manifiesto en pacientes con lesiones de la parte inferior del tronco encefálico. Estos pacientes se mantienen despiertos, pero su mesencéfalo intacto es incapaz de interactuar con el mundo externo, circunstancia descrita clínicamente como de *bloqueo*. Esta situación es exactamente la opuesta a la de los pacientes en estado vegetativo persistente, que tienen una extensa lesión del prosencéfalo como resultado de una hipoxia y que parecen estar despiertos, pero carecen por completo del sentido de la consciencia.

Estos desgraciados ejemplos clínicos subrayan la importante función del tronco encefálico en la regulación

de los sistemas motor y sensitivo por medio de sus vías descendentes y en la regulación de la vigilia mesencefálica por medio de sus vías ascendentes.

Nota adicional: exploración del paciente en coma

Más que cualquier otra parte de la exploración neurológica, la evaluación de un paciente en coma debe estar basada en el conocimiento de la anatomía funcional del tronco encefálico. Son importantes dos principios de organización para descubrir la causa del coma. En primer lugar, la pérdida de la consciencia implica disfunción del sistema de activación ascendente en la zona paramediana de la parte superior de la protuberancia y el mesencéfalo, sus lugares de destino en el tálamo o el hipotálamo, o ambos hemisferios cerebrales. En segundo lugar, la disfunción de los pares craneales indica lesión de éstos o de sus núcleos, o de las redes de interneuronas locales que los controlan. Como los núcleos y los pares craneales se encuentran en sitios específicos, su disfunción puede indicarnos el nivel en el que se ha producido la lesión del tronco encefálico.

Los estados de consciencia se evalúan clínicamente según la reactividad al ambiente

La consciencia se define clínicamente como la capacidad del paciente para responder de forma apropiada a los estímulos del ambiente que lo rodea. La pérdida de esa capacidad se considera, por lo general, como alteración de la consciencia. Es preciso evaluar dos aspectos principales de la consciencia. En primer lugar, el *nivel* de consciencia describe la capacidad del individuo para ser estimulado. A los pacientes con un nivel de consciencia ligeramente deprimido se les considera generalmente como en estado *letárgico*, y se les puede despertar fácilmente por completo. Los pacientes a quienes no se puede despertar del todo están *embotados*, y los que se mantienen en un estado semejante al del sueño están *estuporosos*. Un paciente que no puede responder de forma intencionada a una estimulación se encuentra en estado *comatoso*.

En segundo lugar, es posible evaluar el *contenido* de la consciencia según la adecuación de las respuestas del paciente. Ya hemos visto en los Capítulos 19 y 20 que una respuesta funcional precisa e intencionada depende de la función normal de procesos cognitivos de un orden superior en el mesencéfalo. La pérdida de sistemas cognitivos específicos puede provocar que el paciente sea incapaz de apreciar o de responder a gamas completas de estímulos. Por ejemplo, un enfermo con una gran lesión parietal derecha y anulación del lado izquierdo no es consciente de la parte izquierda de su cuerpo o del mundo que lo rodea (Capítulo 19). La pérdida aguda, multifocal o difusa, del sentido de la consciencia recibe el nombre de *encefalopatía* por los neurólogos y de *síndrome cerebral agudo orgánico* por los psiquiatras, mientras que la alteración crónica es la *demencia*. El delirio se produce cuando un paciente con una lesión cortical difusa interpreta erróneamente la información sensitiva, lo que causa una excitación o activación inapropiadas.

Cuadro 45-1. Causas frecuentes de encefalopatía metabólica con presentación en forma de coma

Pérdida de sustrato del metabolismo cerebral
- Hipoxia
- Hipoglucemia
- Isquemia global
- Isquemia multifocal debida a émbolos o a coagulación intravascular diseminada
- Isquemia multifocal debida a vasculitis cerebral

Alteración de la fisiología normal
- Hiponatremia o hipernatremia
- Hiperglucemia/hiperosmolaridad
- Hipercalcemia
- Hipermagnesemia
- Convulsiones activas
- Estado posconvulsivo
- Estado tras una conmoción
- Hipotiroidismo
- Hipocortisolismo

Toxinas
- Fármacos
- Hipercapnia
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal
- Sepsis
- Meningitis/encefalitis
- Hemorragia subaracnoidea

La pérdida de consciencia puede tener un origen estructural o metabólico

Como el nivel de activación del mesencéfalo está regido por el sistema de activación ascendente, la pérdida de consciencia refleja una lesión de esta vía o una disfunción difusa de sus zonas de destino en el mesencéfalo.

Ambos hemisferios cerebrales suelen estar alterados en el caso de un trastorno metabólico o tóxico que afecta a todo el encéfalo. Las causas más frecuentes de encefalopatía metabólica pueden verse en la lista del Cuadro 45-1. Estos pacientes se caracterizan por función normal de las respuestas reflejas del tronco encefálico.

Por el contrario, la alteración del sistema de activación ascendente en el tronco encefálico o el diencéfalo a menudo se debe a una lesión estructural. Como el sistema de activación ascendente está localizado muy cerca de muchos núcleos de pares craneales, la alteración focal de los reflejos del tronco encefálico indica que el coma está causado por una lesión estructural. Como las estructuras fundamentales del tronco encefálico para mantener la

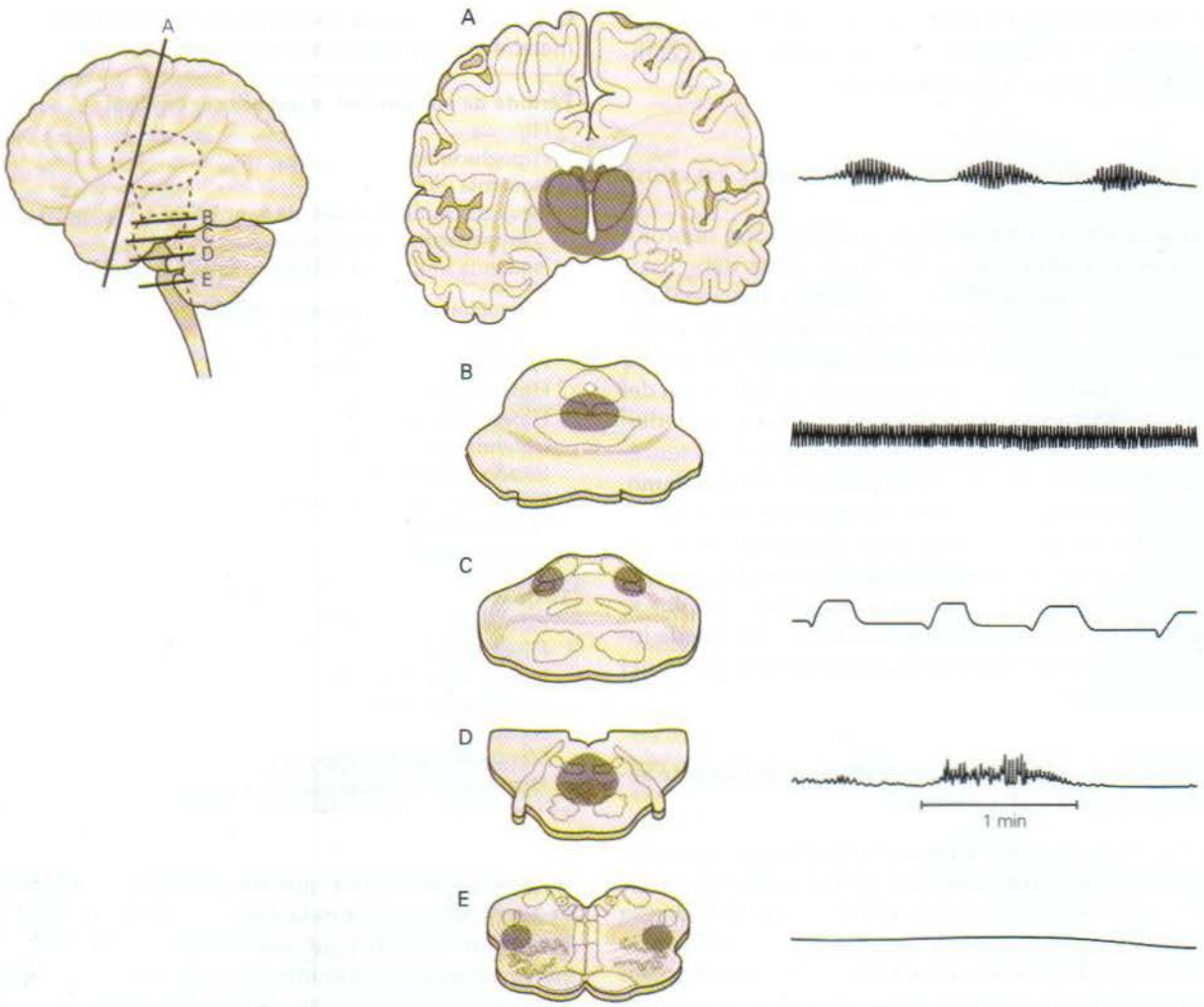


Figura 45-11. El patrón respiratorio es un indicador esencial del nivel cerebral que no está funcionando adecuadamente en el paciente en coma. Cuando hay una depresión cerebral difusa **(A)**, como en la encefalopatía metabólica (por ejemplo, en la insuficiencia hepática), las respiraciones pueden adquirir un patrón de aumento y disminución, con períodos variables de apnea (sin respiración), denominada *respiración de Cheyne-Stokes*. La lesión del mesencéfalo **(B)** puede ser causa de hiperventilación. La lesión de la parte anterior de la protuberancia puede generar un patrón peculiar de respiración conocido como *apneusia* **(C)**, en el que la respiración se detiene brevemente en el momento de inspiración máxima. Cuando existe una lesión de la parte inferior de la protuberancia o de la parte superior del bulbo raquídeo, la respiración se puede volver irregular y de profundidad variable, lo que se conoce como respiración *atáxica* **(D)**. Este patrón a menudo anuncia una parada respiratoria **(E)**. (Adaptado de Plum, Posner, 1980.)

vida están agrupadas en un espacio muy pequeño, incluso la más mínima extensión de una lesión puede poner en peligro la vida del paciente. Por ello, es esencial que el médico reconozca las lesiones focales del tronco encefálico e intervenga rápidamente.

La exploración de cuatro sistemas funcionales permite obtener indicios importantes sobre la causa del coma estructural

La exploración del paciente en coma no es difícil ni lleva mucho tiempo. Sin embargo, requiere un conocimiento de la organización del tronco encefálico. La pérdida de función cerebral es importante, y todos los médicos deberían estar en condiciones de evaluar a los pacientes en coma y de adoptar medidas de reanimación inmediatas.

Patrones respiratorios

Los primeros sistemas que deben explorarse en un paciente en coma son siempre el cardiovascular y el respiratorio. En cualquier enfermo con alteración de la consciencia, el primer paso consiste en asegurarse de que el encéfalo recibe una perfusión y una cantidad de oxígeno suficientes. La lesión difusa del prosencéfalo sin lesión

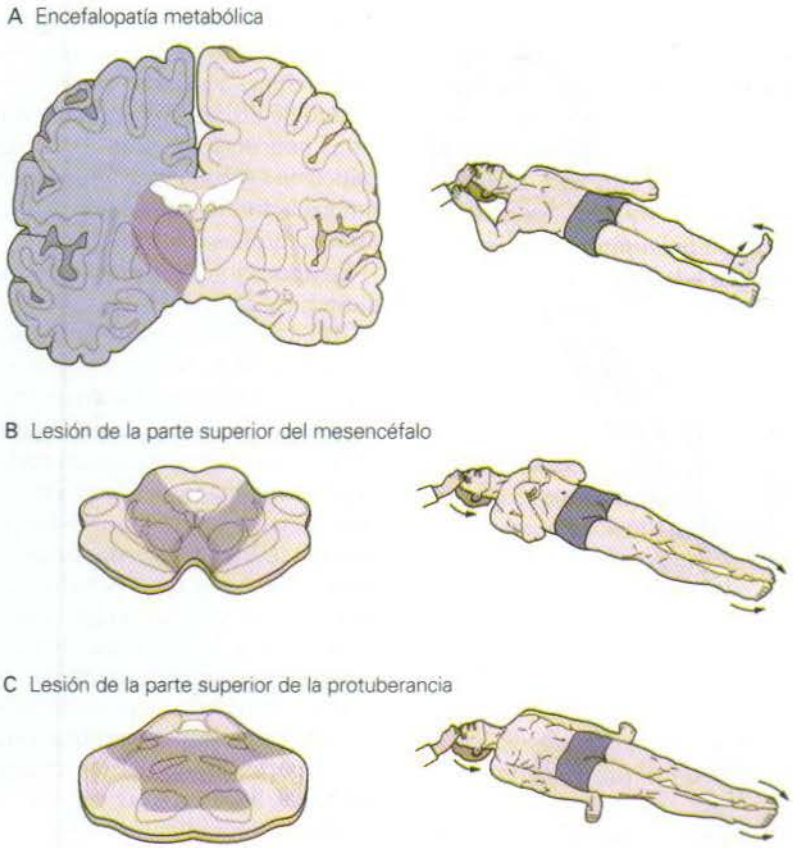


Figura 45-12. La respuesta motora a la estimulación dolorosa es un indicador esencial del lugar de la disfunción cerebral que causa el coma.

A. Un paciente con una encefalopatía metabólica difusa puede responder a la estimulación dolorosa tratando de rechazar al explorador (en este caso, el explorador está presionando la cresta supraorbitaria justo por encima del ojo). Si un hemisferio está más lesionado que el otro, la respuesta motora puede ser asimétrica. El brazo contralateral puede no responder, la pierna puede estar rotada hacia fuera y la estimulación de la planta del pie puede causar la extensión del dedo gordo hacia arriba (reflejo de Babinski).

B. La lesión de la parte superior del mesencéfalo puede hacer que se adopte una postura de descorticación: las extremidades superiores se flexionan, las inferiores se extienden y los dedos gordos del pie se extienden hacia abajo.

C. La lesión de la parte inferior del mesencéfalo o superior de la protuberancia provoca la postura de descerebración, en la que están extendidas tanto las extremidades superiores como las inferiores. La progresión de una postura de descorticación a otra de descerebración indica un deterioro de arriba abajo del tronco encefálico, que puede progresar en unos minutos hasta la insuficiencia bulbar y la parada respiratoria.

del tronco encefálico a menudo induce un patrón respiratorio de aceleración y desaceleración conocido como respiración de Cheyne-Stokes (Fig. 45-11). La lesión de la protuberancia puede causar apneusia (calambre inspiratorio), mientras que un ciclo respiratorio irregular sugiere afectación de la parte inferior del tronco encefálico. Sólo una lesión bilateral a nivel de la parte anteroexterna del bulbo raquídeo o inferior causará una apnea completa.

Nivel de excitabilidad y respuestas motoras

El paciente debe ser capaz de responder a instrucciones verbales o a un estímulo doloroso local (p. ej., el roce del esternón, la presión de un lecho ungueal) con movimientos apropiados de sus cuatro extremidades (Fig. 45-12). La disminución de la repuesta a los estímulos dolorosos indica la profundidad del coma. Las respuestas motoras asimétricas, como la incapacidad para mover las extremidades de un lado, son ominosas y sugieren una lesión focal de los sistemas de control motor descendentes. De forma similar, la asimetría de los reflejos miotáticos (golpeando los tendones del bíceps, el tríceps, la rodilla o el tobillo) o la respuesta plantar a la estimulación nociva de la planta del pie indica una lesión focal del sistema motor descendente.

La lesión de la parte superior del tronco encefálico puede provocar que las extremidades adopten una postura peculiar, espontánea o en respuesta al dolor. Por ejemplo, el paciente puede extender brazos y piernas *(po-*

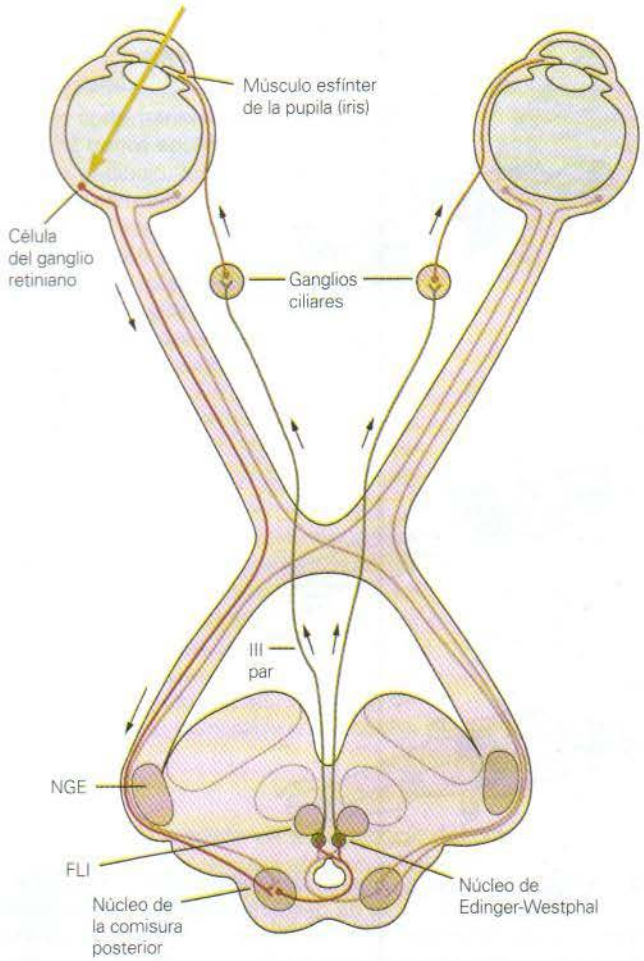


Figura 45-13. El estado de la pupila representa un equilibrio entre el tono del sistema pupiloconstrictor parasimpático (que se muestra aquí) y la vía pupilodilatadora simpática (Fig. 45-14). La contracción pupilar a la luz se debe a la acción de células del ganglio retiniano que se proyectan a través de la cintilla óptica hasta los núcleos pretectales, en la unión del tálamo y el mesencéfalo. Las neuronas pretectales envían axones a través de la comisura posterior a las neuronas preganglionares parasimpáticas contralaterales del núcleo de Edinger-Westphal. Estas células inervan a su vez las células del ganglio ciliar, que controla el esfínter de la pupila. NGE = núcleo geniculado externo; FLI = fascículo longitudinal interno. (Adaptado de Plum y Posner, 1980.)

sición de descerebración) o flexionar los brazos y extender las piernas *(posición de descorticación)*, de forma bilateral o unilateral. Estas posturas son un signo ominoso, que indican lesión de la formación reticular de la parte superior del tronco encefálico y requieren una intervención inmediata para que el paciente sobreviva.

Respuesta pupilar a la luz

La respuesta pupilar a la luz es desencadenada por la incidencia de una luz brillante sobre el ojo. Los axones de las células del ganglio retiniano discurren por el nervio, el quiasma y la cintilla ópticos hasta el área pretectal, que a su vez se proyecta a las neuronas preganglionares parasimpáticas asociadas con el complejo oculomotor, en el núcleo de Edinger-Westphal y el mesencéfalo adyacente. Estas neuronas inervan las células del ganglio parasimpático de la órbita, que a su vez activa el esfínter del iris a ambos lados, lo que tiene por resultado la contracción de ambas pupilas (Fig. 45-13).

La dilatación de la pupila se consigue por la inervación simpática del iris desde el ganglio cervical superior (Fig. 45-14). Las neuronas preganglionares de la pupila, situadas en la parte torácica superior de la médula espinal, están bajo el control tónico excitador descendente del hipotálamo. En el caso de alteración difusa del prosencéfalo (p. ej., en la encefalopatía metabólica), las pupilas tienen normalmente un pequeño diámetro (miosis), pero reaccionan a la luz (Fig. 45-15). La lesión de la protuberancia también puede dar origen a unas pupilas muy pequeñas pero reactivas debido a que las vías pupilodilatadoras están interrumpidas. Los sedantes, en particular los opiáceos, también pueden provocar que las pupilas sean pequeñas, pero reactivas.

Por el contrario, la pérdida de las respuestas pupilares a la luz casi siempre significa lesión estructural. La lesión de la parte dorsal del mesencéfalo que incluye el área pretectal hace que las pupilas presenten una posición media (o ligeramente dilatada) y no respondan a la luz. La lesión del mesencéfalo a nivel del tercer par causa la pérdida completa de las respuestas pupilares (porque, por lo general, lesiona el sistema dilatador simpático de la pupila, que discurre a través del mesencéfalo por fuera de los núcleos del tercer par, así como el sistema constrictor de la pupila).

Una dilatación pupilar (midriasis) unilateral puede ser el resultado de una lesión del nervio motor ocular común a su salida del tronco encefálico (el sistema simpático intacto determina que la pupila con pérdida de la inervación parasimpática esté dilatada). Las causas más frecuentes de compresión unilateral del nervio motor ocular común en un paciente en coma son o bien un aneurisma de la arteria comunicante posterior o bien la presión sobre el nervio motor ocular común cuando el lóbulo temporal es empujado a través de la abertura del tentorio, por ejemplo, por un tumor. La herniación temporal o del gancho del hipocampo (el desplazamiento del uncus, o borde interno del lóbulo temporal) puede desembocar en una muerte inminente.

Movimientos de los ojos

Más que cualquier otra vía, las relacionadas con los movimientos de los ojos discurren en paralelo con el sistema de activación ascendente a través del tegmento paramediano de la parte superior del tronco encefálico. En pacientes con lesión difusa del prosencéfalo, los ojos a menudo giran sin rumbo o no se mueven espontáneamente.

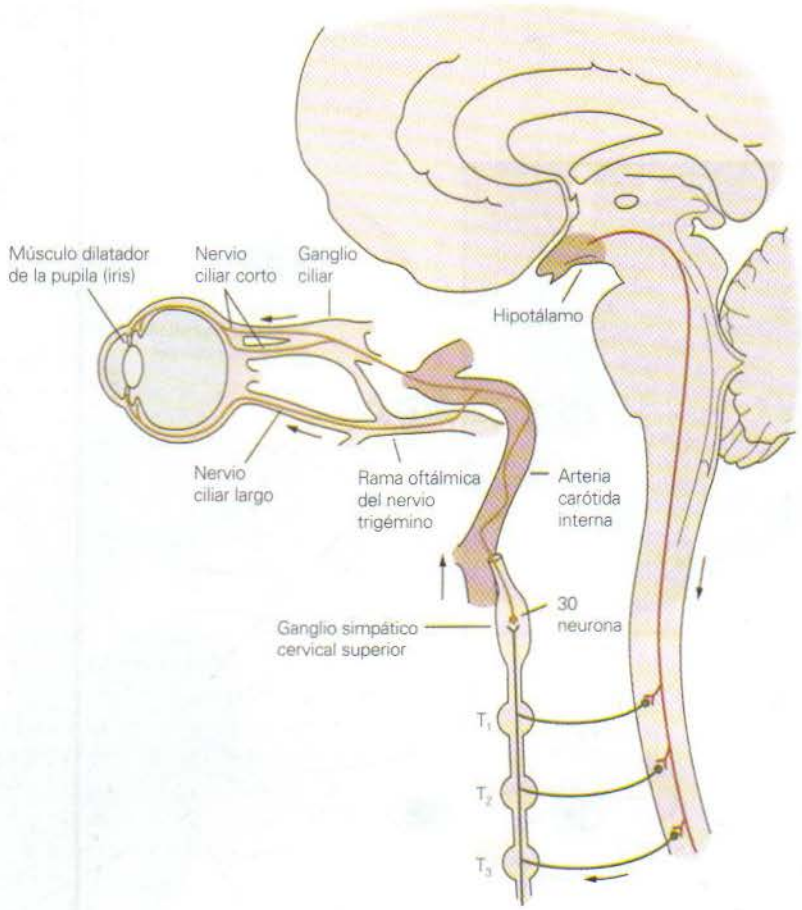


Figura 45-14. La dilatación de la pupila está regulada por una vía descendente que procede del hipotálamo. La vía discurre a través de la parte externa del tronco encefálico hasta las neuronas preganglionares simpáticas de los tres primeros segmentos de la columna celular intermediolateral del tórax. Estas células envían proyecciones al ganglio cervical superior, a partir del cual los axones simpáticos discurren a lo largo de la arteria carótida hasta la órbita, donde inervan el músculo dilatador de la pupila.

Sin embargo, se observará un movimiento conjugado de los ojos adecuado si se aplica un estímulo vestibular, girando la cabeza o poniendo agua fría o caliente en el conducto auditivo (Fig. 45-16). Al girar la cabeza a derecha o izquierda, o hacia arriba y abajo, se induce un movimiento ocular en dirección opuesta. El agua fría en el conducto auditivo desencadena una corriente de convención a los conductos semicirculares que da como resultado una desviación conjugada de los ojos hacia ese lado; el agua caliente tiene el efecto opuesto.

La pérdida de los movimientos reflejos normales del ojo es signo de lesión del tronco encefálico. Una lesión focal de la protuberancia que afecte al nervio motor ocular externo no causará más que la pérdida de la abducción en el ojo del mismo lado. Una gran lesión en la parte externa del techo de la protuberancia, que lesione el núcleo del motor ocular externo o la formación reticular paramediana de la protuberancia, causa la pérdida de los movimientos conjugados de *ambos* ojos hacia ese lado. La lesión del fascículo longitudinal interno, que pone en conexión los núcleos del motor ocular externo y del motor ocular común, sólo evitaría la aducción del ojo homolateral cuando se mirara en dirección contralateral.

Una lesión a nivel del mesencéfalo que afecte al nervio motor ocular común, ya sea dentro del tronco encefálico o tras salir de él, provoca la pérdida de la elevación, el descenso y la aducción del ojo del mismo lado, así como de la respuesta pupilar a la luz. Sin embargo, la pupila opuesta seguirá contrayéndose cuando se proyecte una luz sobre el ojo paralizado (respuesta pupilar consensuada a la luz). Esta respuesta indica que el nervio óptico sigue estando intacto, así como la parte dorsal del mesencéfalo y el tercer nervio del lado opuesto.

La asistencia urgente del paciente en coma puede salvarle la vida

Aunque el tratamiento del paciente en coma queda fuera del alcance de este libro, es importante saber que la ex-

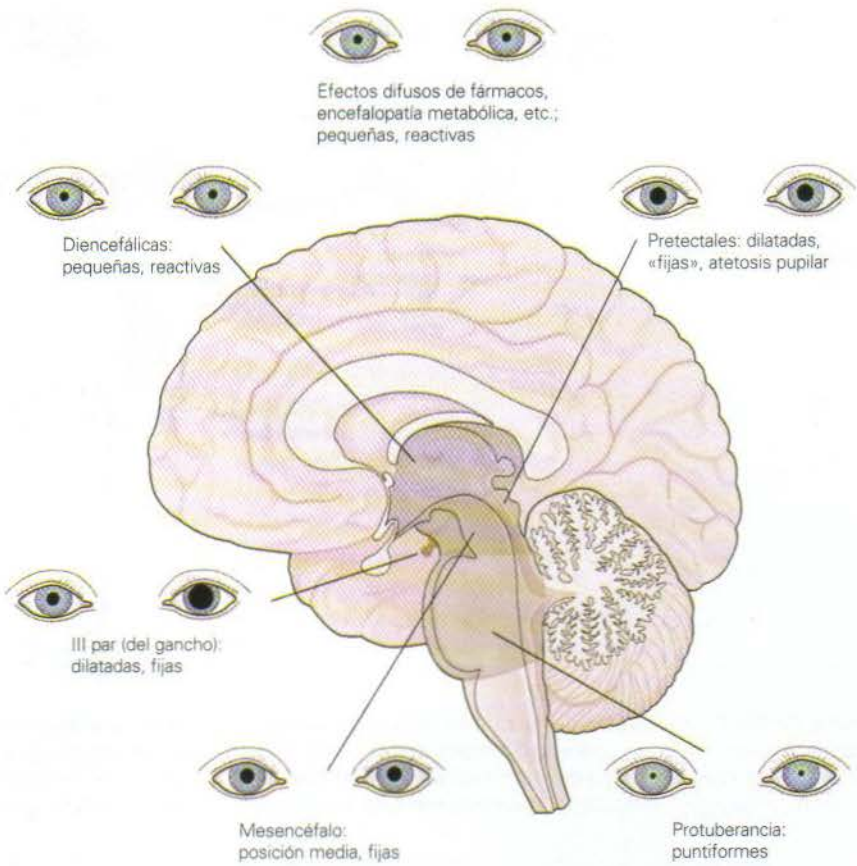


Figura 45-15. La respuesta pupilar puede ayudar a determinar el nivel de la disfunción del sistema nervioso en un paciente en coma. En pacientes con reducción del nivel de consciencia por una encefalopatía metabólica, la ingestión de fármacos o una presión difusa sobre el diencéfalo, las pupilas son ligeramente más estrechas de lo normal, pero responden con intensidad a la luz **(parte superior).** La presión en el área pretectal (p. ej., por un tumor hipofisario) impide que la estimulación visual provoque una contracción de la pupila, lo que da origen a unas pupilas midriásicas pretectales no reactivas. La lesión del propio nervio motor ocular común (tercer par) suele ser de un solo lado y debida a la tumefacción del hemisferio homolateral, que determina que el gancho (borde interno del lóbulo temporal) se hernie a través del orificio del tentorio y aplaste el nervio motor ocular común. Una pupila midriásica y no reactiva unilateral es un signo ominoso de que el tronco encefálico está siendo comprimido por arriba. La lesión del propio techo del mesencéfalo causa la pérdida completa de la respuesta pupilar a la luz, aunque las pupilas pueden dilatarse si se les aplica un estímulo doloroso (p. ej., un pinchazo en el cuello), como respuesta puramente simpática (respuesta cilioespinal). La lesión de la **protuberencial** puede dar lugar a pupilas puntiformes, que responden ligeramente a la luz (como puede observarse utilizando una lupa). La lesión **protuberancial** no sólo interrumpe la vía pupilodilatadora hipotalámica descendente, sino también las vías ascendentes al núcleo de Edinger-Westphal que inhibe su tono. (Adaptado de Plum y Posner, 1980.)

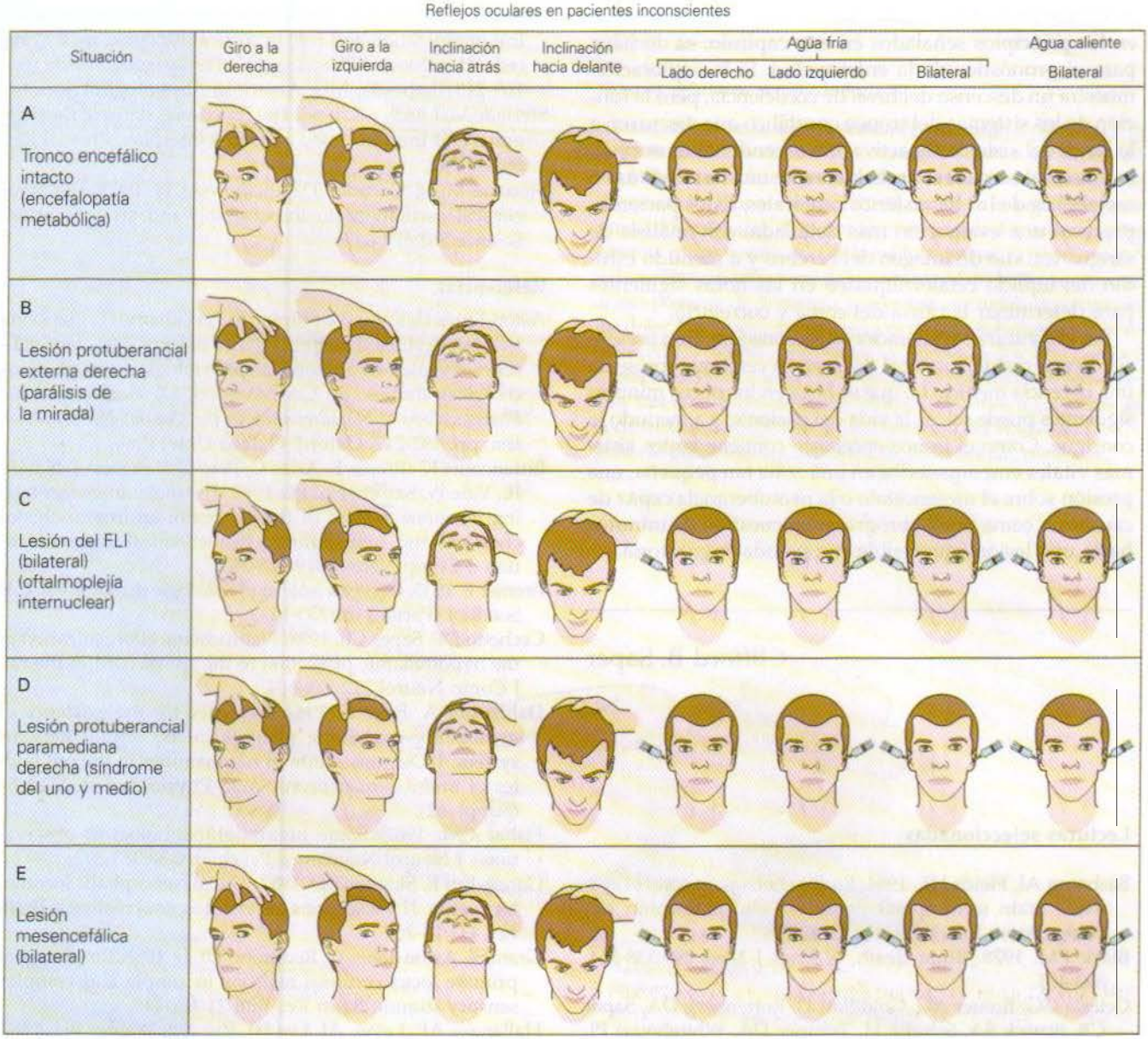


Figura 45-16. Las respuestas oculomotoras aportan información importante sobre el nivel de la disfunción cerebral en el paciente en coma.

A. En pacientes con encefalopatía metabólica en los que el tronco encefálico está intacto, los ojos giran en dirección contraria a la del movimiento de la cabeza *(maniobra de la cabeza de muñeca)*. Si se introduce agua fría en el conducto auditivo externo *(estimulación calórica)* se activan los conductos semicirculares, lo que provoca que el ojo gire hacia ese mismo lado, mientras que con el agua fría en ambos oídos los ojos miran hacia abajo y con el agua caliente miran hacia arriba. En un paciente que está fingiendo que está inconsciente, los movimienos de la cabeza de muñeca son casi imposibles de reproducir, y la estimulación calórica produce nistagmo.

B. La lesión de la parte externa de la protuberancia elimina la información del vestíbulo sobre un lado y bloquea las respuestas calóricas en ese oído, pero los ojos siguen mostrando la respuesta de la cabeza de muñeca, porque reciben señales del otro oído. Una lesión protuberancial más extensa a un solo lado causará pérdida del movimiento de cada ojo hacia ese lado *(parálisis de la mirada)*.

C. La lesión del fascículo longitudinal interno **(FLI)**, que pone en contacto los núcleos oculomotores con el sistema protuberancial de mirada lateral, determina la pérdida de la aducción del ojo homolateral *(oftalmoplejía internuclear)*.

D. La combinación de parálisis de la mirada en una dirección y de oftalmoplejía nuclear en la otra indica una extensa lesión pontina paramediana. Como resultado de ello, en un ojo no hay aducción y en el otro no hay abducción o aducción, situación que C. Miller Fisher denominó «síndrome del uno y medio».

E. Una lesión que afecta a los núcleos oculomotores del mesencéfalo permite la abducción de los ojos, pero no su aducción ni su movimiento vertical. (Adaptado de Plum y Posner, 1980.)

ploración cuidadosa de un paciente en coma, basándose en los principios señalados en este capítulo, es decisiva para el pronóstico de la enfermedad. Si la exploración muestra un descenso del nivel de consciencia, pero la función de los sistemas del tronco encefálico que discurren a lo largo del sistema de activación ascendente es normal, la causa del coma será probablemente una lesión difusa o metabólica de los hemisferios cerebrales. Estos pacientes precisan una evaluación más detallada, con análisis de sangre, estudio de imagen del cerebro y a menudo estudio del líquido cefalorraquídeo en las horas siguientes para determinar la causa del coma y corregirlo.

Por el contrario, la alteración de la consciencia en presencia de una disfunción focal del sistema cerebral representa una urgencia médica. Lo que se haga en los pocos minutos siguientes puede salvar la vida del paciente, y a menudo lo consigue. Como el tronco encefálico contiene tantos sistemas vitales empaquetados en una zona tan pequeña, una presión sobre el mesencéfalo o la protuberancia capaz de causar un coma puede progresar en cuestión de minutos hasta una lesión irreversible con parada respiratoria.

Clifford B. Saper

Lecturas seleccionadas

Basbaum AI, Fields HL. 1984. Endogenous pain control systems: brain stem spinal pathways and endorphin circuitry. Annu Rev Neurosci 7:309-338.

Black PM. 1978. Brain death. N Engl J Med 299:338-344, 393-401.

Celesia GG, Breuer AC, Goldblatt D, Rottenberg DA, Saper CB, Scneck SA, Schutta H, Trauner DA, Whitehouse PJ. 1993. Persistent vegetative state: report of the American Neurological Association committee on ethical affairs. Ann Neurol 33:386-390.

Fisch BJ. 1991. *Spehlmann's EEG Primer*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier.

Hökfelt T, Johansson O, Goldstein M. 1984. Chemical anatomy of the brain. Science 225:1326-1334.

Jennett B, Plum F. 1972. Persistent vegetative state after brain damage. Lancet 1:734-737.

Levy DE, Caronna JJ, Singer BH, Lapinski RH, Frydman H, Plum F. 1985. Predicting outcome from hypoxic-ischemic coma. JAMA 253:1420-1426.

Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. 1992. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 326:1250-1256.

Plum F, Posner JB. 1980. The *Diagnosis of Stupor and Coma*, 3rd ed., Philadelphia: Davis.

Saper CB. 1987. Diffuse cortical projection systems: Anatomical organization and role in cortical function. In: F Plum (ed). *Handbook of Physiology*. V, *The Nervous System*, pp. 169-210. Bethesda, MD: American Physiological Society.

Steriade M, Llinas RR. 1988. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. Physiol Rev 68:649-742.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262:679-685.

Referencias

Aston-Jones G, Ennis M, Shipley MT, Williams JT, Pieribone V. 1990. Restricted afferent control of locus coeruleus neurones revealed by anatomical, physiological and pharmacological studies. In: CA Marsden, DJ Heal (eds). *The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System*, pp. 187-247. Oxford: Oxford Univ. Press.

Bittencourt JC, Presse F, Arias C, Peto C, Vaughan J, Nahon JL, Vale W, Sawchenko PE. 1992. The melanin-concentrating hormone system of the rat brain: an immunohistochemical and hybridization histochemical characterization. J Comp Neurol 319:218-245.

Bremer F. 1935. Cerveau isolé et physiologie du sommeil. C R Soc Biol (Paris) 118:1235-1242.

Cechetto DF, Saper CB. 1988. Neurochemical organization of the hypothalamic projection to the spinal cord in the rat. J Comp Neurol 272:579-604.

Dahlström A, Fuxe K. 1964. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. Acta Physiol Scand 232:1-55 (Suppl. 62).

Fisher CM. 1967. Some neuro-ophthalmological observations. J Neurol Neurosurg Psychiatry 30:383-392.

Garcia-Rill E, Skinner RD. 1987. The mesencephalic locomotor region. II. Projections to reticulospinal neurons. Brain Res 411:13-20.

Grant SJ, Aston-Jones G, Redmond DE Jr. 1988. Responses of primate locus ceruleus neurons to simple and complex sensory stimuli. Brain Res Bull 21:401-410.

Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH. 1987. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. J Comp Neurol 262:105-124.

Hodge CJ Jr., Apkarian AV, Stevens RT. 1986. Inhibition of dorsal-horn cell responses by stimulation of the Kolliker-Fuse nucleus. J Neurosurg 65:825-833.

Hökfelt T, Fuxe K, Goldstein M, Johansson O. 1974. Immunohistochemical evidence for the existence of adrenaline neurons in the rat brain. Brain Res 66:235-251.

Kwiat GC, Basbaum AI. 1992. The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. Somatosens Mot Res 9:157-173.

Lai YY, Siegel JM. 1990. Cardiovascular and muscle tone changes produced by microinjection of cholinergic and glutamatergic agonists in dorsolateral pons and medial medulla. Brain Res 514:27-36.

Lin JS, Sakai K, Jouvet M. 1988. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat. Neuropharmacology 27:111-122.

Lindvall O, Bjorklund A. 1974. The organization of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method. Acta Physiol Scand Suppl 412:1-48.

Loewy AD, McKellar S, Saper CB. 1979. Direct projections from the A5 catecholamine cell group to the intermediolateral cell column. Brain Res 174:309-314.

Magoun HW, Rhines R. 1946. An inhibitory mechanism in the bulbar reticular formation. J Neurophysiol 9:165-171.

Mason P, Back SA, Fields HL. 1992. A confocal laser microscopic study of enkephalin-immunoreactive appositions onto physiologically identified neurons in the rostral ventromedial medulla. J Neurosci 12:4023-4036.

McCarley RW, Nelson JP, Hobson JA. 1978. Ponto-geniculo-occipital (PGO) burst neurons: correlative evidence for neuronal generators of PGO waves. Science 201:269-272.

Mesulam MM, Mufson EJ, Levey AI, Wainer BH. 1983. Cholinergic innervation of cortex by the basal forebrain: cytochemistry and cortical connections of the septal area, diagonal band nuclei, nucleus basalis (substantia innominata) and hypothalamus in the rhesus monkey. J Comp Neurol 214:170-197.

Moruzzi G, Magoun HW. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:455-473.

Panula P, Airaksinen MS, Pirvola U, Kotilainen E. 1990. A histamine-containing neuronal system in human brain. Neuroscience 34:127-132.

Rye DB, Saper CB, Lee HJ, Wainer BH. 1987. Pedunculopontine tegmental nucleus of the rat: cytoarchitecture, cytochemistry, and some extrapyramidal connections of the mesopontine tegmentum. J Comp Neurol 259:483-528.

Saper CB. 1984. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Magnocellular basal nucleus. J Comp Neurol 222:313-342.

Saper CB. 1985. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamocortical projections. J Comp Neurol 237:21-46.

Saper CB, Plum F. 1985. Disorders of consciousness. In: JAM Frederiks (ed). *Handbook of Clinical Neurology.* Vol 45, *Clinical Neuropsychology,* pp. 107-128. Amsterdam: Elsevier.

Skagerberg G, Lindvall O. 1985. Organization of diencephalic dopamine neurons projecting to the spinal cord in the rat. Brain Res 342:340-351.

Stevens RT, Hodge CJ Jr., Apkarian AV. 1982. Kolliker-Fuse nucleus: the principal source of pontine catecholaminergic cells projecting to the lumbar spinal cord of cat. Brain Res 239:589-594.

Wilson MA, Molliver ME. 1991. The organization of serotonergic projections to cerebral cortex in primates: retrograde transport studies. Neuroscience 44:555-570.

46

Crisis epilépticas y epilepsia

La clasificación de las crisis epilépticas y la epilepsia es importante para la patogenia y el tratamiento

El electroencefalograma representa el comportamiento colectivo de las neuronas corticales

Las crisis parciales se originan en un pequeño grupo de neuronas conocido como foco epileptógeno

- En el seno de un foco epileptógeno las neuronas tienen una actividad característica
- La sincronización es el resultado de la quiebra de la inhibición circundante
- En la propagación de la actividad epiléptica participan los circuitos corticales normales

Las crisis generalizadas evolucionan a partir de circuitos talamocorticales

La localización del foco epileptógeno es esencial para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia

Las crisis epilépticas prolongadas pueden provocar una lesión cerebral

- Las crisis convusivas repetidas (estado epiléptico) son una urgencia médica
- La excitotoxicidad está en la base del daño cerebral relacionado con las convulsiones

Los factores que inducen un trastorno epiléptico constituyen un misterio aún no resuelto

Resumen

HASTA HACE POCO, EL ANÁLISIS de la función cerebral se basaba en gran parte en observaciones sobre las consecuencias de las lesiones cerebrales ocasionadas por ictus o traumatismos. Estos «experimentos» naturales proporcionaron las primeras pruebas de que diferentes regiones cerebrales se ocupan de funciones específicas. También ha sido importante a este respecto el análisis de pacientes con crisis epilépticas y epilepsia, porque las consecuencias conductuales de una convulsión dependen de dónde se origina en el cerebro. Sin embargo en la antigüedad las manifestaciones espectaculares, y en ocasiones extrañas, de las convulsiones crearon percepciones erróneas respecto a sus orígenes neurológicos.

Las convulsiones han fascinado y acosado a la humanidad desde la antigüedad. En la época de Hipócrates (aproximadamente 400 años a. de C.) los griegos eran conscientes de la relación entre las lesiones de la cabeza y la actividad convulsiva que afectaba al lado contrario del cuerpo. A pesar de la asociación observada con lesiones físicas, existía la creencia extendida de que la epilepsia se daba en individuos poseídos por espíritus malignos. También se relacionaba la epilepsia con la adivinación y con poderes creativos especiales. Por ejemplo, se piensa que eran epilépticas muchas figuras históricas importantes de la ciencia, la política y el arte. Sin embargo, en el pasado se definía la epilepsia con criterios bastante diferentes de los empleados en la actualidad; es casi seguro que se denominaba epilepsia a otras causas de pérdida de consciencia episódica, como los síncopes, la histeria de masas o las crisis convulsivas psicógenas. Además, los escritos históricos típicos describían crisis convulsivas generalizadas, y por lo tanto es probable que muchos casos de crisis parciales fueran diagnosticados erróneamente o no se diagnosticaran en absoluto. Incluso en la actualidad los médicos pueden tener dificultades para diferenciar las pérdidas transitorias de consciencia y distintos tipos de crisis epilépticas.

El análisis moderno de la epilepsia se inició con el trabajo de John Hughlings Jackson en la Queen Square de Londres en la década de 1860-1870. Jackson se dio cuenta de que las crisis epilépticas no implican necesariamente

pérdida de consciencia, sino que se podían asociar a síntomas focales, como sacudidas de un brazo. Esta observación fue el primer reconocimiento formal de lo que actualmente llamamos crisis parciales (o focales). También observó pacientes cuyas crisis se iniciaban con síntomas neurológicos focales, y después progresaban a convulsiones con pérdida de consciencia (lo que se conoce como marcha jacksoniana). Otro avance inicial importante fue el primer tratamiento quirúrgico de la epilepsia realizado por Victor Horsley, quien en 1886 extirpó la corteza adyacente a una fractura craneal deprimida y curó a un paciente con crisis motoras focales. Sin embargo el tratamiento quirúrgico moderno de la epilepsia se remonta a los trabajos de Wilder Penfield y Herbert Jasper en Montreal a principios de la década de los años 50. Las innovaciones médicas comprenden el empleo por primera vez del fenobarbital como anticonvulsivo en 1912 por Hauptmann, el desarrollo de la electroencefalografía en 1929 y el descubrimiento de la fenitoína por Houston Merritt y Tracey Putnam en 1937. En el cuidado y el tratamiento de los pacientes con epilepsia no sólo se han de tener en cuenta las características fisiológicas de las crisis. También son extremadamente importantes los factores psicosociales. En concreto, el diagnóstico de epilepsia sigue levando aparejado un estigma social que puede afectar a todos los aspectos de la vida diaria como la conducción, el trabajo y las oportunidades educativas.

La clasificación de las crisis epilépticas y la epilepsia es importante para la patogenia y el tratamiento

No todas las crisis epilépticas son iguales. Por lo tanto, la comprensión de su fisiopatología tiene que tener en cuenta en primer lugar sus características clínicas. Las crisis epilépticas y el trastorno crónico de crisis repetidas (epilepsia) son problemas clínicos frecuentes. Basándose en estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos, aproximadamente el 3 % de las personas que viven hasta los 80 años serán diagnosticadas de epilepsia. La máxima incidencia se da en niños pequeños y en ancianos. En muchos aspectos, las crisis epilépticas representan un prototipo de enfermedad neurológica en tanto en cuanto los síntomas comprenden manifestaciones neurológicas motoras o sensitivas tanto «positivas» como «negativas». Ejemplos de signos positivos que pueden manifestarse durante una crisis epiléptica son la percepción de destellos luminosos o las sacudidas de un brazo. Los síntomas negativos comprenden una lentificación anormal de la función cerebral que se traduce en una depresión del nivel de consciencia, o incluso ceguera transitoria o parálisis. Estos síntomas subrayan otra característica general de las crisis epilépticas: los síntomas dependen de la localización y la extensión de tejido cerebral afectado.

Cuadro 46-1. Clasificación internacional de las crisis epilépticas y las epilepsias

Crisis epilépticas

I. Crisis parciales (focales)
   - A. Crisis parciales simples (con síntomas motores, sensitivos, autónomos o psicológicos)
   - B. Crisis parciales complejas
   - C. Crisis parciales complejas con evolución a crisis secundariamente generalizadas

II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
   - A. Ausencias
     1. Típicas (*petit mal*)
     2. Atípicas
   - B. Mioclónicas
   - C. Clónicas
   - D. Tónicas
   - E. Tonicoclónicas (*grand mal*)
   - F. Atónicas

III. No clasificadas

Epilepsias (clasificación abreviada)

1. Epilepsias y síndromes relacionados con la localización
   - 1.1. Idiopáticas con comienzo relacionado con la edad (p. ej., epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales)
   - 1.2. Sintomáticas (p. ej., epilepsia postraumática)
2. Epilepsias y síndromes epilépticos generalizados
   - 2.1. Idiopática con comienzo relacionado con la edad (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil)
   - 2.2. Idiopáticas o sintomáticas (p. ej., síndrome de Lennox-Gastaut)
   - 2.3. Sintomáticas
3. Epilepsias y síndromes epilépticos no determinados respecto a 1 ó 2
   - 3.1. Con crisis parciales y generalizadas (p. ej., convulsiones neonatales)
   - 3.2. Sin características generalizadas o parciales inequívocas
4. Síndromes especiales (p. ej., convulsiones febriles)

Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, 1981; Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, 1985.

Finalmente, las manifestaciones de las crisis epilépticas resultan en parte de la afectación de tejido normal con una excitabilidad normal.

Las convulsiones se pueden clasificar desde el punto de vista clínico en dos grupos: parciales y generalizadas (Cuadro 46-1). Esta clasificación simple se ha revelado de inmensa utilidad para los médicos porque la eficacia de los anticonvulsivos depende del tipo de crisis epilépticas.

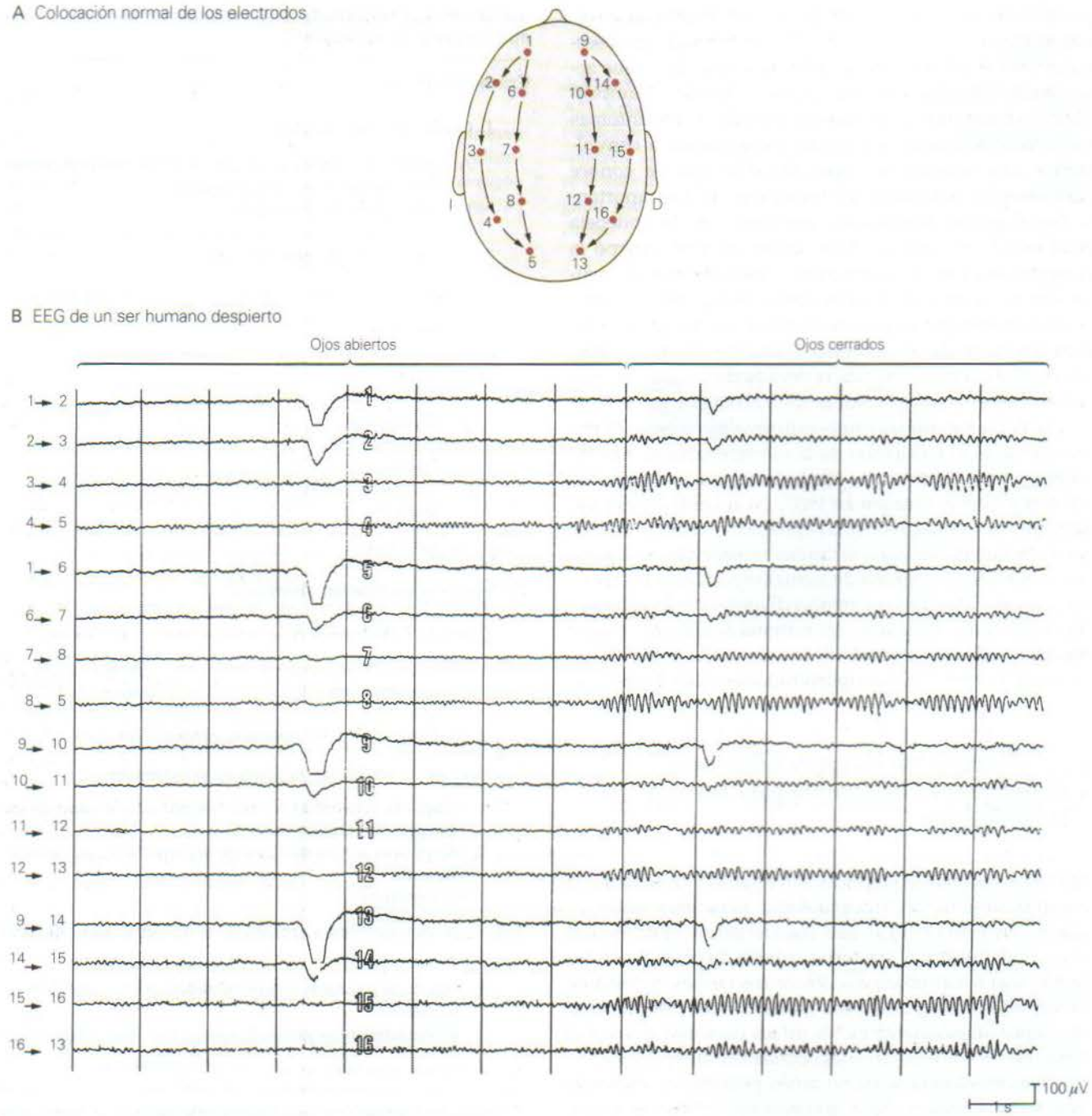


Figura 46-1. Electroencefalograma (EEG) normal de un ser humano despierto.

A. Colocación normal de los electrodos de EEG sobre la superficie del cuero cabelludo. Se compara la actividad eléctrica entre pares de electrodos en este montaje bipolar.

B. Actividad EEG en un ser humano despierto. Al inicio del registro, el EEG muestra actividad de bajo voltaje (cerca de 20 μV) sobre la superficie del cuero cabelludo. Las **líneas verticales** están colocadas con intervalos de 1 segundo. Durante los primeros 8 s, el sujeto descansaba tranquilo con los ojos abiertos; después cerró los ojos. Obsérvese el desarrollo de actividad de mayor amplitud (8 a 10 Hz) en la región occipital (trazados 3 → 4, 4 → 5, 8 → 5,12 → 13, 15 → 16 y 16 → 13). Éste es el ritmo α normal característico del estado relajado de vigilia. Obsérvese el artefacto lento de gran amplitud por el parpadeo a 3.5 s y el artefacto del cierre ocular a los 9 s. Calibración a 1 s, 100 μV.

Las *crisis parciales* se originan en un pequeño grupo de neuronas que constituyen un foco epiléptico. Por tanto los síntomas dependen de la localización del foco en el cerebro. Las crisis parciales pueden ser *parciales simples* (sin alteración de la consciencia) o *parciales complejas* (con alteración de la consciencia). Un ejemplo de crisis parcial son las sacudidas localizadas que empiezan en la mano derecha y progresan a movimientos clónicos (es decir, sacudidas) de todo el brazo derecho. (Una crisis de este tipo se denominaba en el pasado crisis focal motora). Si una crisis parcial continúa progresando, el paciente puede perder la consciencia, caer al suelo, extender rígidamente las cuatro extremidades (*fase tónica*) y después tener sacudidas de todas las extremidades (*fase clónica*). Estos síntomas se clasifican como crisis tonicoclónica secundariamente generalizada (antes llamada crisis de *grand mal*).

Los síntomas que preceden al inicio de una crisis parcial se denominan *auras*. Las auras comprenden frecuentemente sensaciones anormales como temor, una sensación ascendente en el abdomen, o incluso un determinado olor. El aura se debe a la actividad eléctrica originada en el foco epiléptico y, por lo tanto, representa la manifestación más temprana de una crisis parcial. El tiempo que transcurre después de una crisis parcial hasta que el paciente recupera una función neurológica normal se denomina *período poscrítico*.

Las *crisis generalizadas* comienzan sin estar precedidas de un aura o crisis focal y afectan desde el principio a ambos hemisferios. Pueden dividirse a su vez en convulsivas o no convulsivas, dependiendo de si la crisis se acompaña o no de movimientos tónicos o clónicos. El prototipo de crisis generalizada no convulsiva es la típica *crisis de ausencia* (antes llamada *petit mal*) que se observa en niños. Estas crisis comienzan de forma repentina, habitualmente duran menos de 10 segundos, van acompañadas del cese de toda actividad motora y provocan pérdida de consciencia. A diferencia de lo que sucede en las crisis parciales, no hay aura ni período poscrítico. Los pacientes pueden presentar manifestaciones motoras leves como parpadeo, pero no se caen ni manifiestan movimientos tonicoclónicos. Las ausencias típicas tienen unas características clínicas muy definidas en el electroencefalograma (EEG).

Otras crisis generalizadas pueden consistir solamente en movimientos motores (mioclónicas, clónicas o tónicas) o en una pérdida repentina del tono motor (atónicas). Sin embargo, la crisis epiléptica generalizada más frecuente es la tonicoclónica o de *grand mal*. Estas crisis convulsivas empiezan también de forma repentina, a menudo con un gruñido o un grito al producirse una espiración forzada por la contracción tónica del diafragma y el tórax. Es durante la fase tónica cuando el paciente puede caer al suelo rígido y con la mandíbula encajada, perder el control del esfínter urinario o rectal y ponerse azul (*cianótico*). La fase tónica típica dura unos 30 segundos antes de evolucionar a unas sacudidas clónicas de las extremidades que duran 1 ó 2 minutos. Esta fase activa de la crisis generalizada tonicoclónica va seguida de una fase poscrítica durante la cual el paciente está soñoliento y puede quejarse de cefalea y dolor muscular. Clínicamente puede ser difícil diferenciar una crisis generalizada tonicoclónica primaria de una crisis tonicoclónica secundariamente generalizada con un aura corta. Esta diferenciación no es meramente académica, porque puede ser vital para elegir el tratamiento adecuado y detectar la causa subyacente.

Numerosos factores que afectan al tipo y la gravedad de las crisis epilépticas se ignoran en la clasificación que se muestra en el Cuadro 46-1. Factores como la causa subyacente a las convulsiones, la edad de comienzo y los antecedentes familiares pueden contribuir a las características clínicas del síndrome de crisis epilépticas recurrentes. Las crisis epilépticas no provocadas repetidas constituyen el criterio mínimo para el diagnóstico de *epilepsia*. Los factores que influyen en el tipo y la gravedad de las crisis epilépticas a menudo se reflejan en pautas de síntomas que tienen como consecuencia la identificación de un *síndrome epiléptico*. Por ello, sigue evolucionando la clasificación de las epilepsias (Cuadro 46-1), sobre todo basándose en la observación clínica, en vez de en una comprensión precisa celular, molecular o genética que subyace a su fisiopatología. Las variables primarias son la presencia de una anomalía cerebral focal (relacionada con la localización) y si existe una causa identificable (sintomáticas) o no (idiopáticas). La gran mayoría de las epilepsias de inicio en el adulto se clasifican como sintomáticas, relacionadas con la localización. Esta categoría comprende causas como traumatismos, ictus, tumores e infecciones. Entender el síndrome epiléptico tiene importantes implicaciones para el pronóstico y, en algunos casos, el tratamiento. Desgraciadamente, muchos síndromes epilépticos no encajan con claridad dentro de este esquema, como se pone de manifiesto por la necesidad de las categorías 3 y 4 del Cuadro 46-1. Se espera que esta clasificación se depurará mucho cuando los criterios se basen en la causa subyacente en lugar de en la observación clínica.

El electroencefalograma representa el comportamiento colectivo de las neuronas corticales

Las neuronas son células excitables. Por tanto, es lógico suponer que las crisis epilépticas son el resultado directo o indirecto de una variación de la excitabilidad de neuronas únicas o de grupos de neuronas. Este punto de vista dominó los primeros estudios experimentales de las crisis epilépticas. Se pueden hacer trazados de la actividad cerebral con electrodos intracelulares que registran la actividad eléctrica de neuronas individuales o con electrodos extracelulares que detectan potenciales de acción en neuronas próximas. El trazado extracelular puede detec-

Recuadro 46-1. Naturaleza del EEG

La contribución de la actividad de las neuronas individuales al EEG puede entenderse examinando un circuito cortical simplificado y algunos principios eléctricos básicos. Las neuronas piramidales son las principales neuronas de proyección en la corteza. Las dendritas apicales de las células piramidales, que están orientadas perpendicularmente a la superficie celular, reciben diversos *aferencias* sinápticas. La actividad sináptica de las células piramidales es la principal fuente de actividad del EEG.

Para entender la contribución de una única neurona al EEG, considérese el flujo de corriente producido por un *potencial postsináptico excitador* (PPSE) sobre la dendrita apical de una neurona piramidal (Figura 46-2). La corriente fluye al interior de la dendrita en el lugar de generación del PPSE, creando una entrada de corriente. Después debe completar un bucle fluyendo hacia abajo a lo largo de la dendrita y de nuevo hacia fuera a través de la membrana en otros lugares, creando una salida de corriente. El tamaño del voltaje creado por la corriente sináptica es aproximadamente igual al previsto por la ley de Ohm ($V = IR$) donde V es el voltaje, I es la corriente, y R la resistencia). Como la resistencia de la membrana (R_m) es mucho mayor que la de la solución de sales que constituyen el medio extracelular (R_e), el voltaje registrado a través de la membrana con un

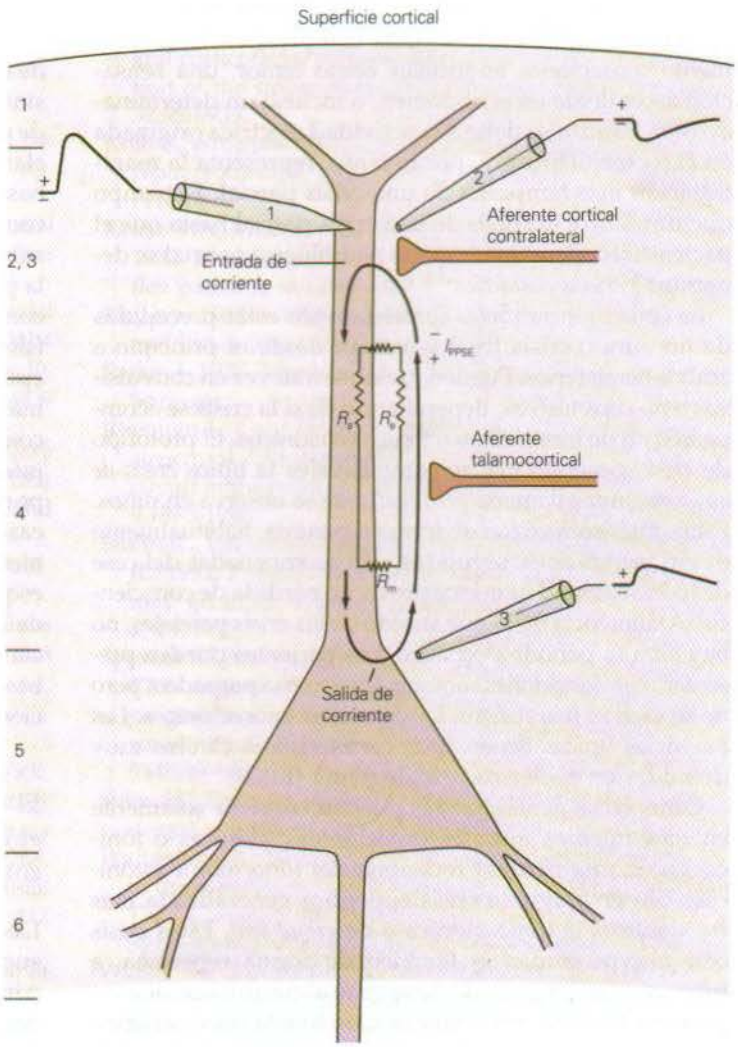


Figura 46-2. El patrón de flujo de la corriente eléctrica de un potencial postsináptico excitador (PPSE) en la dendrita apical de una neurona piramidal de la corteza cerebral. La actividad es detectada mediante un electrodo intracelular (**1**) un electrodo extracelular situado cerca del lugar del PPSE en la capa 2 de la corteza (**2**) y un electrodo extracelular próximo al cuerpo celular en la capa 5 (**3**). En el lugar del PPSE (entrada) la corriente fluye al interior del citoplasma a través de la membrana. La corriente (I_{PPSE})fluye después a lo largo del citoplasma de la dendrita y completa el bucle saliendo a través de la membrana (salida). Obsérvese que la polaridad de los potenciales registrados por electrodos extracelulares en la entrada y la salida es opuesta. El electrodo intracelular tiene la misma polaridad independientemente del lugar de la aferencia. R_m, R_a y R_e son las resistencias de la membrana, el citoplasma y el espacio extracelular, respectivamente.

electrodo intracelular (electrodo 1) es también mayor que el de un electrodo situado cerca de la entrada de corriente (electrodo 2).

En el lugar de generación de un PPSE un electrodo extracelular detecta el flujo de corriente que se aleja del electrodo al citoplasma como una deflexión hacia abajo. Sin embargo, un electrodo extracelular cerca de la salida tiene la polaridad contraria (compárense los electrodos 2 y 3, Fig. 46-2). La situación está invertida si el lugar de generación del PPSE es sobre una dendrita proximal. En la corteza las aferencias excitadoras del hemisferio contralateral entran en contacto con las neuronas piramidales, fundamentalmente en las partes distales de las dendritas, en las capas 2 y 3, mientras que las aferencias talamocorticales terminan en la capa 4. La actividad medida por el electrodo de EEG de superficie tendrá polaridades opuestas para estos dos aferencias, incluso aunque el fenómeno eléctrico básico, la despolarización de membrana, es el mismo. Los PPSE en capas superficiales y los *potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI)* en las capas profundas aparecen como potenciales hacia arriba (negativos) mientras que los PPSE en las capas profundas y los PPSI en las capas superficiales tienen potenciales hacia abajo (positivos) (Fig. 46-3). Así, los fenómenos sinápticos corticales no se pueden determinar sin ambigüedad a partir de los registros de EEG exclusivamente.

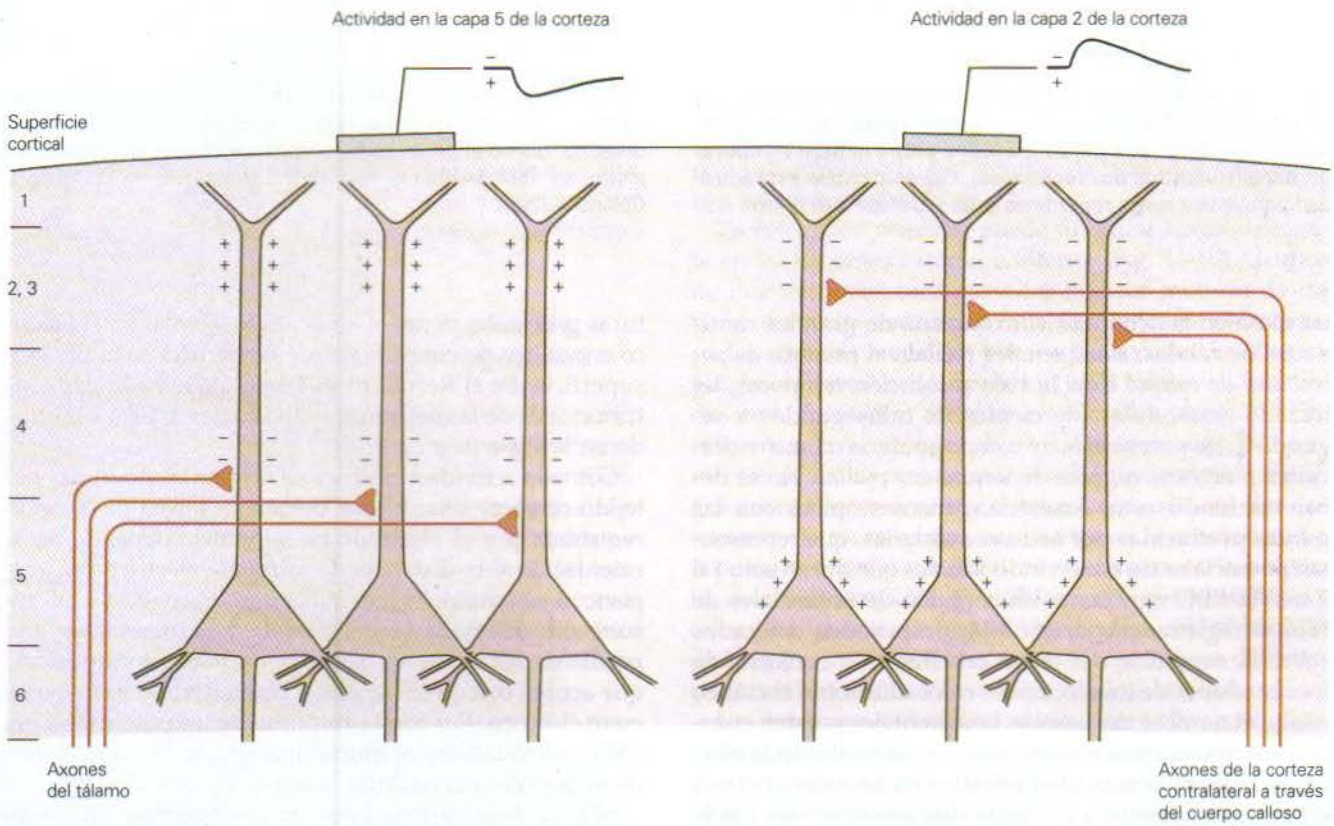


Figura 46-3. La polaridad del EEG de superficie depende de la localización de la actividad sináptica en la corteza. Una aferencia excitadora talamocortical en la capa 5 (**izquierda**) provoca una deflexión hacia abajo en el electrodo de EEG de superficie porque el electrodo de EEG está más próximo a la salida. Por el contrario, la aferencia excitadora del hemisferio contralateral en la capa 2 (**derecha**) causa una deflexión hacia arriba porque está más cerca de la entrada.

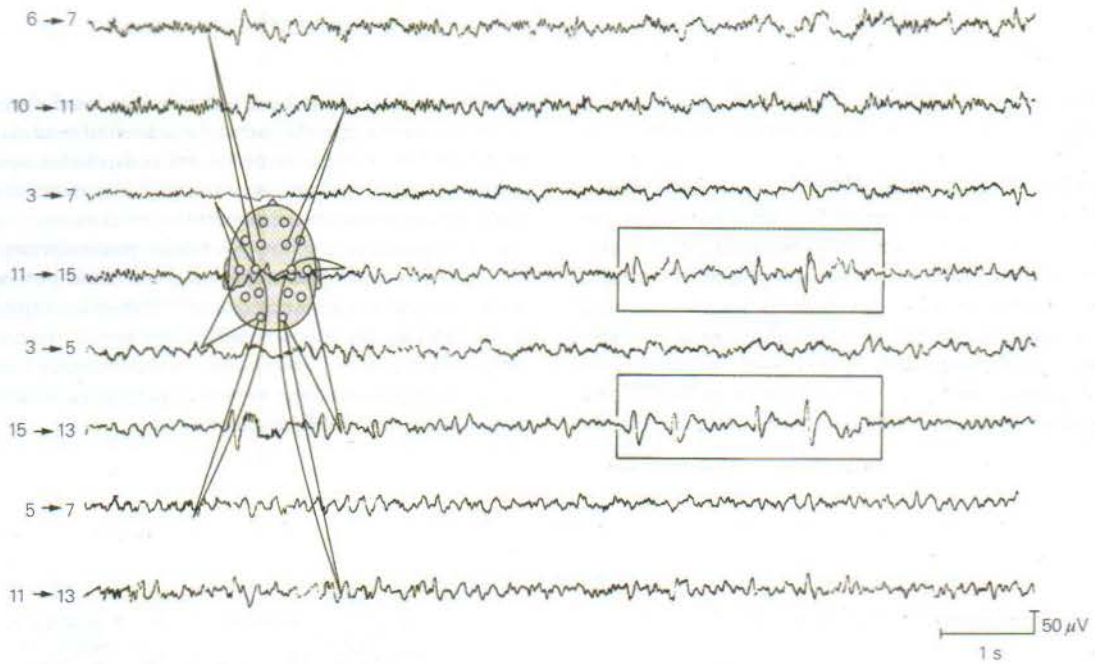


Figura 46-4. Actividad del electroencefalograma (EEG) en un paciente con epilepsia que muestra ondas agudas focales en los electrodos del EEG fijados sobre el área temporal derecha (rodeados por recuadros). Obsérvese que esta actividad paroxística surge repentinamente y trastorna el patrón normal de fondo del EEG. La anomalía focal sugiere que el foco epileptógeno de este paciente está situado en el lóbulo temporal derecho. Como el paciente no tuvo crisis clínicas durante el registro, se trata de puntas interictales. (Adaptado de Lothman y Collins, 1990.).

tar también la actividad sincronizada de grandes cantidades de células; estas señales reciben el nombre de *potenciales de campo*. Con la baja resolución temporal del trazado extracelular (de cientos de milisegundos a segundos), los potenciales de campo aparecen como oscilaciones eléctricas fugaces denominadas *puntas*. No se deben confundir estos fenómenos macroscópicos con las puntas producidas por neuronas aisladas, que representan potenciales de acción individuales que duran solo 1 ó 2 ms. El EEG representa un conjunto de potenciales de campo registrados por múltiples electrodos colocados sobre la superficie del cuero cabelludo. El conjunto de localizaciones de los electrodos colocados sobre el cráneo recibe el nombre de *montaje*. Los montajes pueden constar de disposiciones monopolares en las cuales cada electrodo registra la actividad eléctrica en un sitio (*electrodo activo*) con respecto a un lugar distante (*electrodo indiferente*) como el lóbulo de la oreja. Por el contrario, puede haber pares de electrodos del cuero cabelludo conectados entre sí, y en este caso ambos electrodos son activos. En la Fig. 46-1A se presenta un montaje bipolar típico.

La actividad eléctrica del EEG es una medida atenuada del flujo de corriente extracelular debido a la suma de la actividad de muchas neuronas. Sin embargo, no todas las células contribuyen igual al EEG. El EEG de superficie refleja predominantemente la actividad de las neuronas corticales próximas al electrodo de EEG. Así, estructuras profundas como el hipocampo, el tálamo o el tronco encefálico no contribuyen de forma directa el EEG de superficie. En el Recuadro 46-1 se esquematizan las contribuciones de las neuronas individuales al EEG registrado en la superficie cortical.

Como la actividad eléctrica se origina en neuronas del tejido cerebral situado por debajo, la forma de la onda registrada por el electrodo de superficie depende de la orientación y la distancia de la fuente eléctrica con respecto al electrodo. Es inevitable que la señal del EEG resulte distorsionada por el filtrado y la atenuación que producen las capas de tejido y de hueso interpuestas, que actúan como resistencias y condensadores en un circuito eléctrico. Por ello la amplitud de los potenciales del EEG (microvoltios) es mucho menor que las variaciones de voltaje de una neurona única (milivoltios).

El EEG de superficie presenta unos perfiles típicos de actividad que se pueden correlacionar con diferentes estadios del sueño y la vigilia, y con algunos procesos fisiopatológicos como las crisis epilépticas. Los perfiles del EEG se caracterizan por la frecuencia y la amplitud de la actividad eléctrica. El EEG humano normal muestra actividad en el espectro de 1-30 Hz, con amplitudes de 20-100 μV. Las frecuencias observadas se han dividido en varios grupos: α (8-13 Hz), β (13-30 Hz), δ (0.5-4 Hz), y θ (4-7 Hz). Las ondas α de amplitud moderada son típicas de la vigilia relajada y son más llamativas en las localiza-

ciones parietales y occipitales. La actividad β de amplitud menor es más acusada en las zonas frontales y en otras regiones en el transcurso de la actividad mental intensa. El hecho de poner en alerta a un sujeto relajado tiene como consecuencia lo que se denomina desincronización del EEG, con una reducción de la actividad α y un aumento de la β (Fig. 46-1B). Las ondas θ y δ son normales durante la somnolencia y en la fase precoz del sueño de ondas lentas, pero si están presentes durante la vigilia son un signo de disfunción cerebral.

A medida que se sincronizan los agregados neuronales, las corrientes sumadas se vuelven mayores y pueden verse como variaciones bruscas de la actividad de fondo. Esta actividad «paroxística» puede ser normal, por ejemplo, los episodios de 1-2 segundos, de 7-15 Hz, de actividad de gran amplitud que representan los husos de sueño. Sin embargo, una onda aguda o una punta del EEG también pueden ser el indicio de la localización de un foco epileptógeno en un paciente con epilepsia. En la Figura 46-4 se muestra un ejemplo de ondas agudas de gran amplitud.

Las crisis parciales se originan en un pequeño grupo de neuronas conocido como foco epileptógeno

A pesar de la gama de tipos de crisis epilépticas que pueden diferenciarse por sus características clínicas, la generación de la actividad epiléptica puede entenderse considerando dos patrones electrográficos característicos: la crisis parcial y la crisis generalizada (primaria). Estos dos tipos de crisis epilépticas tienen sustratos fisiopatológicos diferentes.

La característica definidora de las crisis parciales (y secundariamente generalizadas) es que la actividad eléctrica anormal se origina en un foco epileptógeno. El *foco epileptógeno* es un pequeño conjunto de neuronas que desencadenan una excitabilidad potenciada (epileptiforme). La excitabilidad facilitada puede ser consecuencia de diferentes factores como alteraciones de las propiedades celulares o de las conexiones sinápticas causadas por una cicatriz local, un coágulo de sangre o un tumor. Un foco diferenciado en la corteza motora primaria puede causar movimientos de un dedo o sacudidas de una extremidad (crisis parcial simple), mientras que un foco en el sistema límbico puede determinar conductas raras o una alteración de la consciencia (crisis parcial compleja). Las fases del desarrollo de una crisis parcial se pueden dividir arbitrariamente en período interictal, seguido de la sincronización neuronal, propagación de la crisis y finalmente generalización secundaria. A cada una de esas fases contribuyen factores diferentes. Buena parte de nuestros conocimientos sobre la fisiopatología de las crisis epilépticas derivan de estudios sobre modelos de crisis parciales en animales. En estos estudios, se induce una crisis epiléptica por una sola inyección de un convulsivo o por estimulación eléctrica focal. Esta estrategia ha servido para conocer bien los fenómenos eléctricos que se producen en el interior del foco durante una crisis, así como durante el período interictal (Fig. 46-5). El desarrollo de preparados de láminas de tejido *in vitro* también ha resultado especialmente valioso en el estudio de las crisis (Recuadro 46-2).

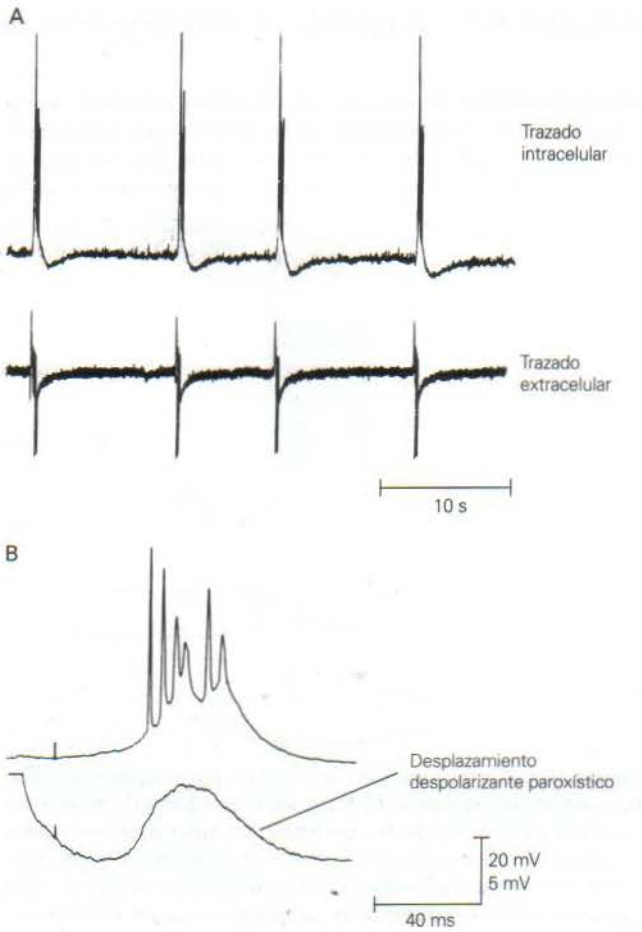


Figura 46-5. Las puntas interictales corresponden a descargas sincronizadas de un grupo de neuronas en un corte de tejido cerebral *in vitro*. (Adaptado de Wong y cols, 1984.)

A. Las descargas rítmicas están presentes en el trazado intracelular de una célula piramidal del hipocampo normal (**trazado superior**). La descarga de muchas neuronas se manifiesta como una punta intercrítica sincrónica registrada por un electrodo extracelular (**trazado inferior**).

B. El corte de tejido cerebral es perfundido con bicuculina, que bloquea la inhibición mediada por los receptores del ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$.) Una célula piramidal del hipocampo se despolariza y descarga varios potenciales de acción superpuestos (**trazado superior**). La inyección de corriente para hiperpolarizar la membrana y evitar la descarga de potenciales de acción revela el gran desplazamiento despolarizante paroxístico característico de las neuronas de un foco epileptógeno (**trazado inferior**).

Recuadro 46-2. Preparado de corte de cerebro de mamífero

La técnica de corte de tejido ha revolucionado el estudio de las propiedades electrofisiológicas de las neuronas de mamíferos. Las cortes de tejido cuyo espesor oscila entre 70 y 400 μM, se preparan extirpando rápidamente el cerebro y sumergiéndolo en solución salina helada, cortando después el tejido con un tipo especial de micrófono. Esta técnica conserva los circuitos básicos de las neuronas en el fragmento de tejido. El corte se coloca en una cámara de registro (Fig. 46-6) a través de la cual circula solución salina oxigenada.

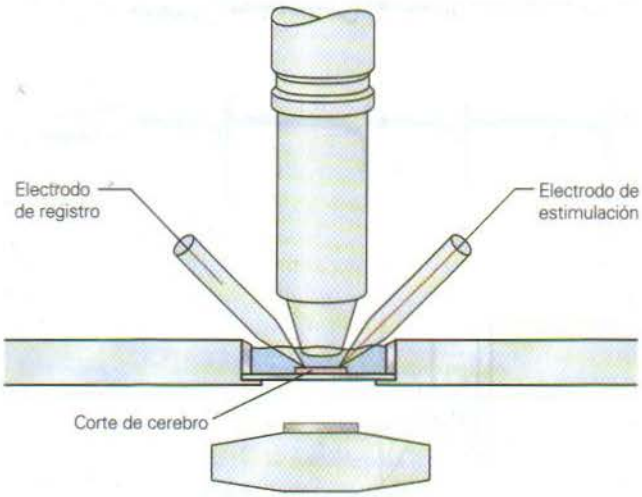
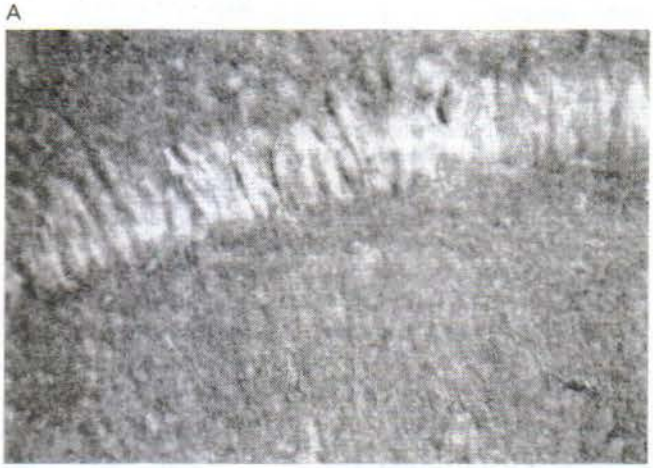


Figura 46-6. Configuración para tomar registros de neuronas en un corte de cerebro. El corte está montado en una cámara en la plataforma X-Y del microscopio. Un objetivo de inmersión en agua permite visualizar el corte con gran aumento a través de la solución salina. Se pueden colocar electrodos independientes de estimulación y registro en el tejido bajo visualización directa a través de un microscopio. (Adaptado de Konnerth, 1990.)

El registro de neuronas en corte de tejido tiene dos ventajas fundamentales. Primero, se pueden realizar registros electrofisiológicos más estables porque no hay pulsaciones mecánicas debidas a la respiración o el bombeo de sangre. Esto permite registrar apéndices neuronales muy finos, como las dendritas. Segundo, el tejido se visualiza con el microscopio. Cuando el microscopio está dotado de una óptica especial, por ejemplo, la de Nomarski, se pueden ver de hecho neuronas aisladas. (Fig. 46-7). La visualización directa de neuronas permite identificarlas por su forma o por sus proyecciones eferentes, por ejemplo, llenando retrógradamente un cuerpo celular neuronal con un compuesto fluorescente antes de extirpar el corte del cerebro. Además, la visualización directa facilita el registro de zona de neuronas aisladas.

El registro de cortes de cerebro se ha empleado para investigar diversos aspectos de la función de las neuronas de mamíferos, como la respuesta de neuronas a diferentes neurotransmisores y neurorreguladores y las propiedades de canales únicos. A través del empleo de las técnicas de cortes de tejido, los enfoque de biología celular y molecular se pueden aplicar a prácticamente cualquier parte del cerebro de mamífero. La información obtenida de los registros realizados en cortes de cerebro ha servido para esclarecer problemas como la plasticidad sináptica, los mecanismos de la epilepsia y la acción de los fármacos sobre el cerebro.

A



B

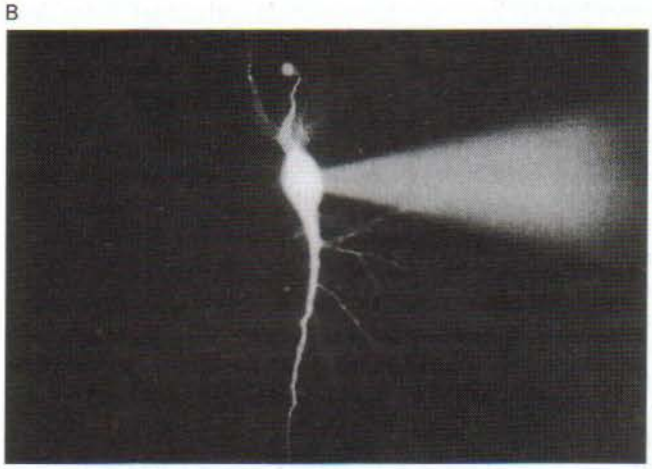


Figura 46-7. Fotografía de un corte de hipocampo de rata. (Cortesía del Dr. A: Konnerth.)

A. Imagen de Nomarski de la superficie de corte de la rodaja de tejido que revela la capa de células piramidales de la región CA1 del hipocampo.

B. Una única célula piramidal está rellena del colorante fluorescente amarillo de Lucifer. La configuración invertida del hipocampo provoca que la gran dendrita apical se proyecte hacia la parte inferior de la fotografía, y las dendritas basales hacia la parte superior. Se puede ver el gran cuerpo neuronal en la punta de la pipeta que contiene colorante.

En el seno de un foco epileptógeno las neuronas tienen una actividad característica

Durante mucho tiempo, los estudios experimentales sobre las crisis epilépticas parciales tenían por objeto conocer cómo la actividad eléctrica en una única neurona o en un grupo de neuronas induce la producción de una crisis. En el seno de un foco epileptógeno, cada neurona posee una respuesta eléctrica estereotipada y sincronizada denominada *desplazamiento despolarizante paroxístico* (DDP). El DDP consiste en una despolarización repentina, grande (20-40 mV) y de larga duración (50-200 ms) (véase la Fig. 46-5B), que desencadena una salva de potenciales de acción en la cúspide del DDP. El DDP va seguido de una poshiperpolarización. El DDP y la poshiperpolarización están configurados por las propiedades intrínsecas de membrana de la neurona (p. ej., canales de Na^+, K^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje) y las aferencias sinápticas procedentes de neuronas excitatoras (glutamatérgicas) e inhibitorias (GABAérgicas), respectivamente. La fase de despolarización se debe fundamentalmente a la activación de canales excitadores mediados por glutamato como los canales-receptores AMPA (α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato) y NMDA (*N*-metil-D-aspartato), así como canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje (Fig. 46-8A). El receptor-canal de NMDA es especialmente apto para facilitar la excitabilidad, porque su contribución aumenta por la despolarización de la membrana, y permite la penetración de Ca^{2+} en la neurona.

Aunque la mayoría de las neuronas no muestran normalmente conducta de DDP, algunas (como las neuronas piramidales del hipocampo de la región CA3) sí que lo hacen en condiciones normales. Asimismo, la respuesta normal de una neurona cortical piramidal típica a la aferencia excitadora es un potencial postsináptico excitador (PPSE) seguido de un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) (a causa de los circuitos básicos que se muestran en la Fig. 46-8B). Por lo tanto el DDP puede concebirse como una exageración aproximada de los componentes despolarizantes e hiperpolarizantes que se observan en las neuronas de un circuito cortical típico.

La poshiperpolarización limita la duración del DDP; su desaparición gradual es el factor más importante en el inicio de una crisis epiléptica clínica, como se verá más adelante en este capítulo. La poshiperpolarización se genera fundamentalmente por canales de K^+ dependientes del calcio y del voltaje, así como por conductancias al cloruro ($GABA_A$) y al potasio ($GABA_B$) mediadas por GABA (Fig. 46-8A). La entrada de Ca^{2+} a través de canales de K^+ dependientes del voltaje y canales de NMDA pone en marcha canales dependientes del calcio, en especial los canales de K^+ dependientes de calcio. Esta secuencia alternativa de despolarización e hiperpolarización es impulsada por la actividad sináptica que llega. Por tanto, no resulta sorprendente que muchos convulsivos actúen facilitando la excitación o bloqueando la inhibición. Por el contrario, los fármacos que bloquean la excitación o facilitan la inhibición son anticonvulsivos eficaces. Por ejemplo, las benzodiazepinas diazepam (Valium) y lorazepam (Ativan) bloquean la inhibición mediada por $GABA_A$ y son el tratamiento habitual de urgencia de las crisis epilépticas repetitivas. Los anticonvulsivos fenitoína (Dilantin) y carbamazepina (Tegretol), de uso frecuente, causan una reducción dependiente del uso de los canales del Na^+ dependientes del voltaje.

Otros muchos factores pueden influir es la excitabilidad de las neuronas en el foco epiléptico. Ejemplos de ello son la contribución de la glía a la homeostasis del potasio y la captación de neurotransmisores, así como la acción de las bombas de iones de la membrana para eliminar iones acumulados por el exceso de actividad eléctrica. El aumento del potasio extracelular que acompaña a la actividad eléctrica despolariza las neuronas y de ese modo facilita la excitabilidad. En condiciones normales, la captación por gliocitos amortigua este potasio. No está claro si la glía funciona normalmente en el seno de los focos epileptógenos. Las señales de calcio a través de las redes de la glía pueden ser un factor en la génesis de crisis epilépticas. Son muchos los factores que contribuyen a los DDP y las poshiperpolarizaciones; la contribución de cada factor puede variar considerablemente en una situación concreta.

La sincronización es el resultado de la quiebra de la inhibición circundante

En tanto en cuanto la actividad eléctrica se limita a las alrededor de mil neuronas que constituyen el foco epileptógeno, no se producen manifestaciones clínicas. La actividad sincronizada de este pequeño conjunto neuronal puede detectarse a veces en la superficie del cráneo en forma de una punta u onda aguda en el EEG (véase Fig. 46-4). Durante el período intericital la actividad anormal se limita al foco epileptógeno por la poshiperpolarización. La poshiperpolarización depende especialmente de una inhibición anticipadora y por retroacción a cargo de las interneuronas inhibidoras GABAérgicas. Este circuito proporciona un poderoso «cerco inhibidor» (Fig. 46-9). Aunque esta inhibición es fácil de representar de forma simple (véase Fig. 46-8B), la morfología y conectividad de las neuronas inhibidoras de la corteza es considerablemente más compleja (Recuadro 46-3).

Durante el desarrollo de una crisis focal la inhibición circundante es superada, la poshiperpolarización desaparece gradualmente en neuronas individuales y la crisis comienza a propagarse fuera del foco inicial (Fig. 46-12). En algunas neuronas fracasa la repolarización de membrana y se generan potenciales de acción de alta frecuencia casi continuos. ¿Qué es lo que provoca la quiebra de la inhibición circundante?

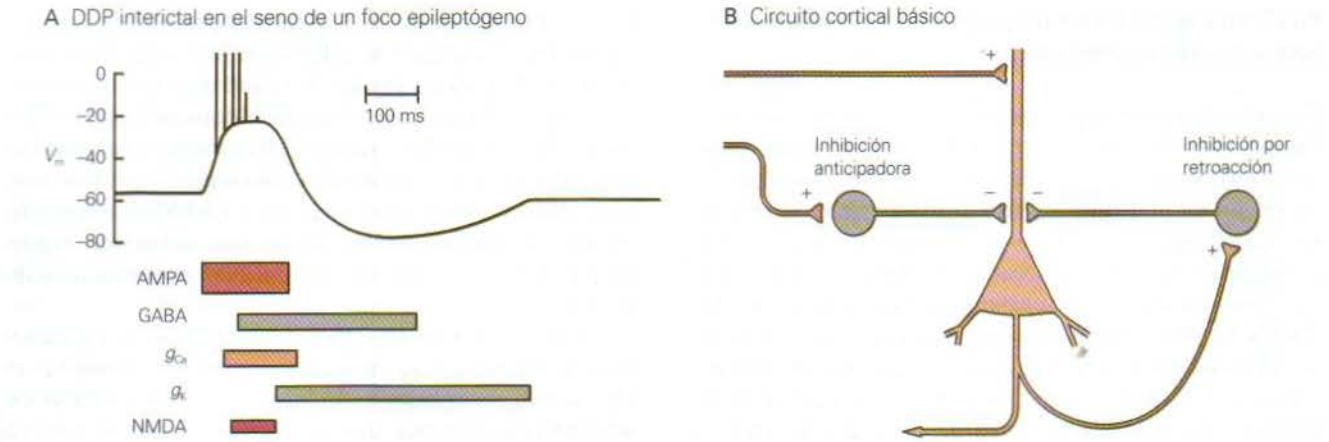


Figura 46-8. Conductancias que subyacen al desplazamiento despolarizante paroxístico de una neurona en un foco epileptógeno en un circuito cortical simple.

A. El desplazamiento despolarizante paroxístico (**DDP**) consiste en una gran despolarización que desencadena una salva de potenciales de acción. La despolarización depende en gran medida de los canales de α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato (**AMPA**) y *N*-metil-D-aspartato (**NMDA**) activados por el neurotransmisor excitador glutamato y por canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje (g_{Ca}). Después de la despolarización, la célula se hiperpolariza por la activación de los receptores de **GABA** (tanto $GABA_A$ como $GABA_B$), así como de los canales de K^+ sensibles al voltaje y al calcio (g_K). (Adaptado de Lothman 1993a.)

B. Una versión simplificada del circuito que afecta a una neurona piramidal cortical. Las terminales **rosas** son excitadoras, mientras que las **grises** son inhibidoras. Las ramas recurrentes del axón activan neuronas inhibidoras y causan **inhibición por retroacción** de la neurona piramidal. Las aferencias excitadoras extrínsecas pueden activar la inhibición anticipadora.

El factor más importante parece radicar en que la transmisión GABAérgica es bastante lábil; las descargas intensas provocan el fracaso de la respuesta de GABA, aunque las interneuronas permanecen viables. Sigue sin estar claro si esta conducta lábil es el resultado de alteraciones en la liberación de GABA (mecanismos presinápticos) o de una variación en los receptores GABAérgicos (mecanismos postsinápticos). Otros factores que pueden contribuir a la inhibición circundante comprenden alteraciones crónicas de la estructura dendrítica, la densidad de los receptores o canales, o los iones extracelulares, como ya se ha mencionado. Las descargas prolongadas de potenciales de acción se transmiten también a lugares distantes del cerebro, lo que puede desencadenar salvas de potenciales de acción en neuronas que se proyectan de nuevo al foco epileptógeno *(retropropagación)*. A este respecto pueden tener una importancia especial las conexiones recíprocas entre la neocorteza y el tálamo.

Aunque conocemos los mecanismos que provocan el fracaso de la inhibición circundante, aún no sabemos cuál es la causa de que se produzca una crisis epiléptica en un determinado momento. Dado que factores clínicos como el estrés o la privación de sueño pueden desencadenar crisis en algunos pacientes, es posible que en algunos casos las proyecciones corticales colinérgicas, noradrenérgicas o serotoninérgicas difusas desempeñen una función reguladora esencial. En otros casos estímulos sensitivos como los destellos luminosos pueden provocar crisis, lo que sugiere que la excitación repetida de algunos circuitos puede inducir una variación de la excitabilidad dependiente de la frecuencia. Tanto la actividad del receptor de NMDA como la inhibición GABAérgica lábil experimentan variaciones dependientes de la frecuencia y proporcionan así un posible mecanismo celular del cambio de la excitabilidad de la red.

En la propagación de la actividad epiléptica participan los circuitos corticales normales

Si la actividad de un foco epileptógeno tiene la suficiente intensidad, la actividad eléctrica comienza a propagarse a otras regiones cerebrales. La propagación de la actividad convulsiva a partir del foco sigue, en general, las mismas vías que la actividad cortical normal. Por ejemplo, las cortezas motora y sensitiva primarias están organizadas en columnas verticales que van desde la superficie de la piamadre hasta la sustancia blanca subyacente. El principal aferencia de la corteza sensitiva procede del tálamo y termina en la capa 4, mientras que las células de eferencia están en la capa 5. El tálamo y la corteza están conectados por vías talamocorticales recíprocas. Las conexiones intracorticales se producen a través de fibras en U cortas entre surcos vecinos y a través del cuerpo calloso, la principal conexión interhemisférica. Por tanto, las vías talamocorticales, subcorticales y transcallosas pue-

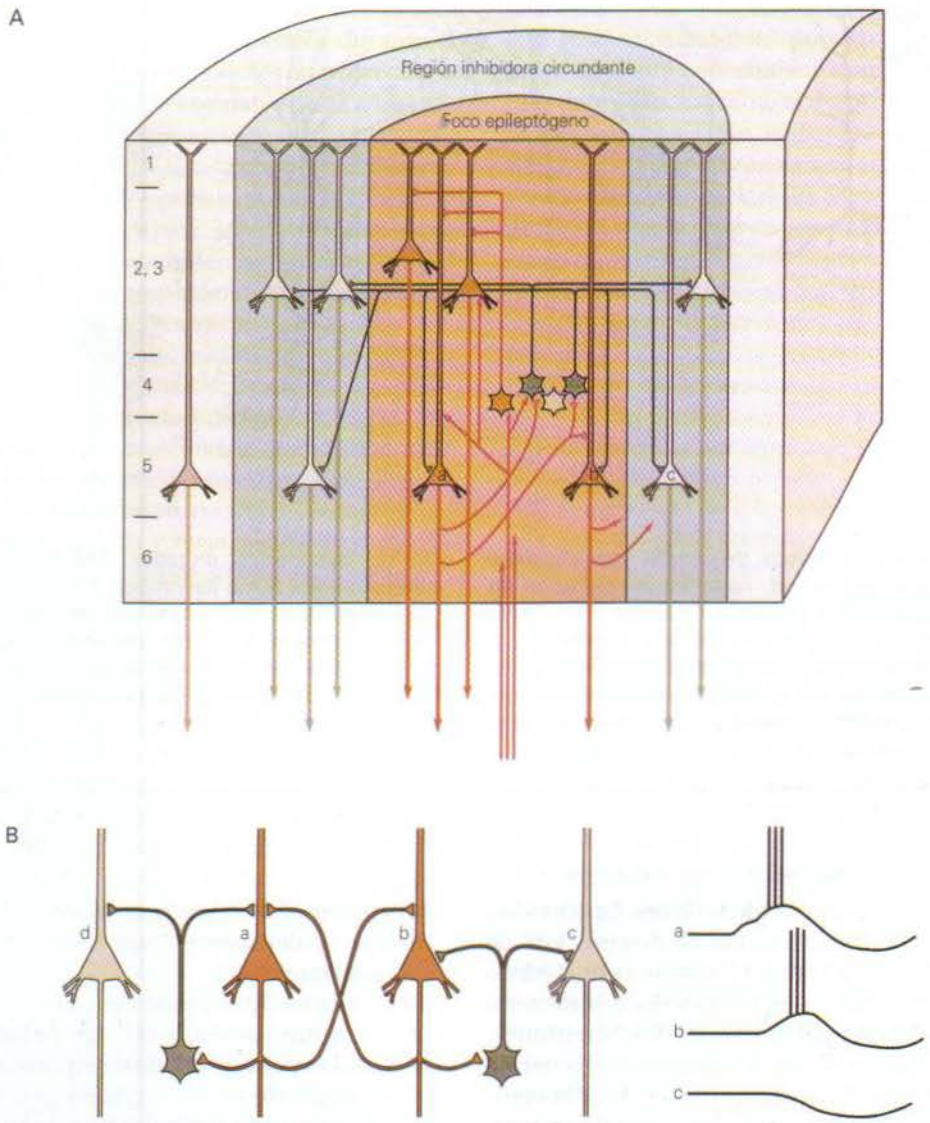


Figura 46-9. La organización espacial y temporal de un foco epileptógeno depende de la interacción entre la excitación y la inhibición en circuitos nerviosos.

A. En este foco epileptógeno neocortical hipotético la neurona marcada como **a** es el foco y mostraría propiedades eléctricas características como son las descargas despolarizantes paroxísticas. La actividad en una célula puede activar otra célula piramidal (b) y cuando muchas de estas células se activan de forma sincrónica, se puede registrar una punta en el EEG. Sin embargo, la célula a activa también las interneuronas inhibidoras GABAérgicas (**grises**) que por inhibición por retroacción pueden reducir la actividad de las células a y b (contención temporal) así como bloquear la activación de células fuera del foco (célula c). Este bloqueo se denomina *inhibición circundante* y proporciona una contención espacial del foco epileptógeno. Cuando factores extrínsecos o intrínsecos alteran este equilibrio de excitación e inhibición, la inhibición circundante comienza a quebrarse y se inicia la propagación de la actividad epiléptica. (Tomada de Lothman y Collins, 1990.)

B. Las conexiones sinápticas de las células a, b, c y d se muestran en la parte **izquierda**. La actividad en la célula a del foco consiste en un desplazamiento despolarizante paroxístico. Sin embargo, la célula en la región inhibidora circundante está hiperpolarizada por la inhibición GABAérgica.

Recuadro 46-3. Inhibición sináptica en la corteza cerebral

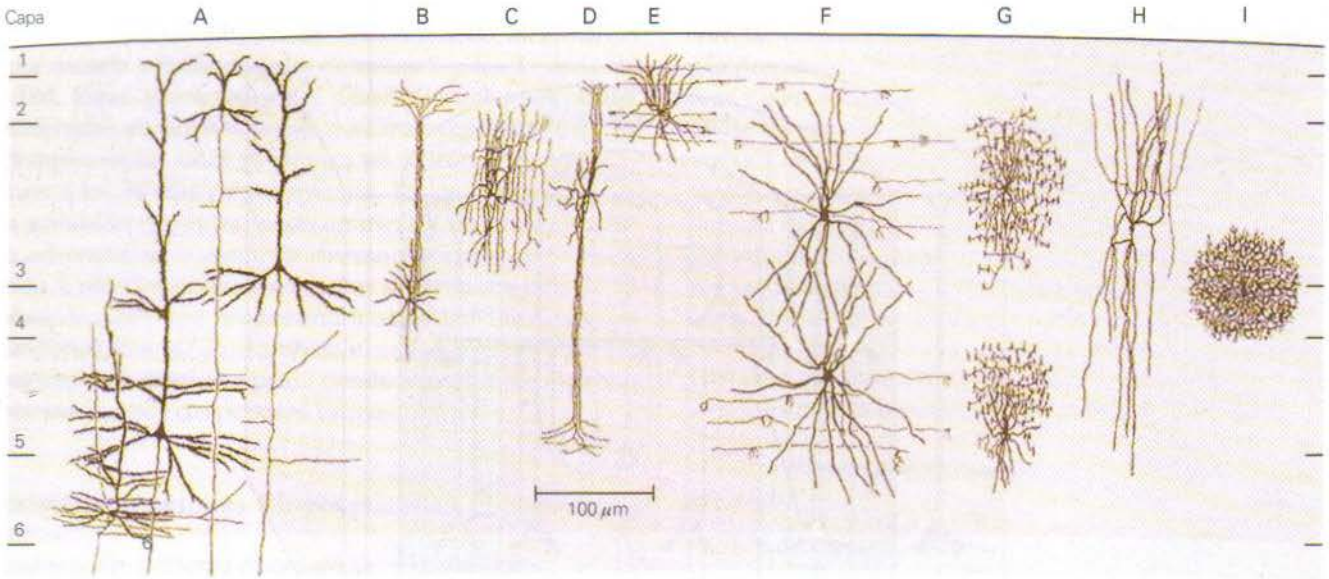


Figura 46-10. Tipos morfológicos de células identificables en la corteza cerebral del mono, basados en estudios de las cortezas somatosensitiva primaria y motora. Las células piramidales (**A**) contienen espinas dendríticas y son las únicas neuronas de salida de la corteza. Es probable que empleen glutamato como neurotransmisor, por lo que son neuronas excitadoras, como la interneurona (**B**). Se cree que la mayoría de las células no piramidales emplean GABA, y en algunos casos neuropéptidos, como transmisor. Estas neuronas no poseen espinas dendríticas. **C** = células con «arcadas» axónicas. **D** = células en doble ramo; **E** y **F** = células en cesta; **G** = células en lámpara Chandelier; **H** = células largas, como cuerdas (contienen neuropéptidos o acetilcolina); **I** = células neurogliaformes. (Adaptado de Jones, 1987.)

den participar en la propagación de las crisis. La actividad epiléptica puede propagarse a través de diversas vías de fibras para afectar a otras zonas del mismo hemisferio, o a través del cuerpo calloso al hemisferio contralateral (Fig. 46-13). Una vez que participan los dos hemisferios, la crisis se ha convertido en «secundariamente» generalizada. En este momento, el paciente suele perder la consciencia. La propagación de la crisis suele ocurrir en unos pocos segundos, pero también puede desarrollarse a lo largo de muchos minutos.

Cuando la crisis empieza a propagarse, el paciente puede experimentar un aura. Si la crisis se propaga lentamente por la corteza, esto se puede manifestar como una progresión de síntomas clínicos, que recibe el nombre de *marcha jacksoniana* en el caso de una crisis parcial simple que afecta a la corteza motora. Otra posibilidad es que las crisis parciales se generalicen rápidamente con pocas manifestaciones de advertencia o sin ellas. La generalización rápida secundaria es más característica de las crisis con un foco en la neocorteza que en las que se originan en el sistema límbico (en especial el hipocampo y el núcleo amigdalino). Una cuestión interesante que no se ha resuelto se refiere a lo que pone término a la crisis. Actualmente, la única conclusión definitiva es que las crisis no se detienen por agotamiento metabólico (véase más adelante).

Durante los 30 segundos iniciales de una crisis tonicoclónica típica generalizada, las neuronas de las áreas afectadas experimentan una despolarización prolongada y descargan de forma continua potenciales de acción. Esto se acompaña de la pérdida de la poshiperpolarización que acompaña al DDP. Este período se correlaciona con la fase tónica de la contracción muscular, en la que las vías descendentes excitan las neuronas motoras del tronco encefálico y de la médula espinal. A medida que evoluciona la crisis, las neuronas empiezan a repolarizarse y reaparece la poshiperpolarización. Los ciclos de despolarización y repolarización corresponden a la fase clónica de la crisis (véase la Fig. 46-12). Esta fase de la crisis a menudo va seguida de un período de actividad eléctrica disminuida (el período postictal), que puede acompañarse de los síntomas clínicos de confusión, somnolencia e incluso déficit neurológicos focales como una hemiparesia (*parálisis de Todd*). La exploración neurológica en el período postictal puede revelar indicios del lugar del foco epileptógeno.

La inhibición en la corteza cerebral está mediada fundamentalmente por GABA. El GABA o la enzima que lo sintetiza, descarboxilasa de ácido glutámico, se puede detectar empleando técnicas inmunológicas de tinción en diversas células no piramidales. Estas células no piramidales están desprovistas en gran medida de espinas dendríticas y por tanto se denominan *neuronas no espinosas* (Fig. 46-10). Las neuronas que contienen GABA (o descarboxilasa de ácido glutámico) se proyectan localmente. (Una excepción interesante es la célula de Purkinje de la corteza cerebelosa, que es una neurona GABAérgica de proyección.) Un gran porcentaje de las neuronas corticales que son inmunorreactivas para GABA lo son también para muchos de los neuropéptidos conocidos (véase el Capítulo 14). La inhibición en la corteza, así como en otras estructuras supramedulares, es potente, y puede que su función vaya más allá de la simple cancelación del efecto de la excitación. En la corteza las sinapsis inhibidoras se localizan fundamentalmente cerca del cuerpo celular, mientras que las sinapsis excitadoras se sitúan fundamentalmente sobre las dendritas. Por ejemplo, las *células en cesta* (Fig. 46-10) son interneuronas inhibidoras que establecen sinapsis sobre los cuerpos celulares de las células piramidales. Por lo tanto, pueden ejercer una influencia inhibidora directa sobre la génesis de los potenciales de acción en el segmento inicial del axón de la célula piramidal. Las sinapsis inhibidoras de las neuronas corticales no sólo están colocadas estratégicamente para influir en la transmisión de señales, sino que su acción también es duradera. Los potenciales presinápticos inhibidores corticales son mucho mayores y duran 10-20 veces más que las acciones inhibidoras que se ejercen sobre las motoneuronas medulares (Fig. 46-11).

Los grandes potenciales postsinápticos inhibitorios ejercen una poderosa influencia en la actividad de una población de células. Por ejemplo, en el tejido normal la inhibición recurrente puede limitar el tamaño de una población neuronal que responde a un estímulo y de este modo servir para facilitar el contraste entre células activas e inactivas en la población (véase el Capítulo 26).

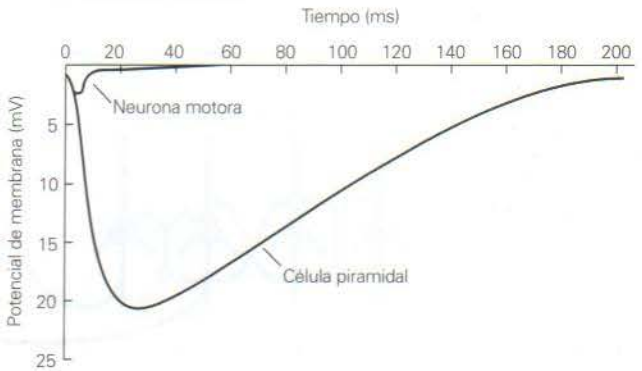


Figura 46-11. El potencial postsináptico inhibitorio registrado de una célula piramidal del hipocampo es mucho mayor que el que se recoge de una motoneurona medular. (Tomado de Spencer y Kandel, 1968.)

Las crisis generalizadas evolucionan a partir de circuitos talamocorticales

Una crisis generalizada trastorna simultáneamente la actividad cerebral normal en ambos hemisferios cerebrales desde el comienzo. Las crisis epilépticas generalizadas y las epilepsias asociadas con ellas son heterogéneas en cuanto a sus manifestaciones y las causas subyacentes. Además, una crisis parcial que se generaliza rápidamente puede ser difícil de diferenciar de una crisis generalizada primaria. Sin embargo, los mecanismos celulares de una crisis generalizada primaria difieren de los de las crisis parciales o secundariamente generalizadas en varios aspectos interesantes.

El tipo mejor conocido de crisis generalizada primaria es la crisis de ausencia infantil, cuyo patrón electroencefalográfico típico (el patrón de punta-onda a 3 Hz, Fig. 46-14A) fue identificado por primera vez por Hans Berger en 1933. F. A. Gibbs observó la relación entre este patrón EEG característico y la crisis de ausencia (describió adecuadamente el patrón como «dardo y cúpula», y atribuyó el mecanismo a una alteración cortical difusa desconocida. Las características clínicas peculiares de las crisis de ausencia guardan una correlación evidente con la actividad del EEG. La ausencia típica comienza repentinamente, dura de 10 a 30 segundos, produce desconexión del medio y manifestaciones motoras menores como parpadeo o chasquidos con los labios. A diferencia de las crisis secundariamente generalizadas, las crisis generalizadas no van precedidas de aura ni se siguen de síntomas postictales. El patrón EEG de punta-onda afecta simultáneamente a todas las zonas cerebrales, y va precedido y seguido de forma inmediata por una actividad de fondo normal. En pacientes con crisis de ausencia de la infancia es frecuente la actividad a 3 Hz muy breve sin síntomas clínicos. A diferencia de la hipótesis de Gibbs de una hiperexcitabilidad cortical difusa, Wilder Penfield y Herbert Jasper llamaron la atención sobre la similitud entre el EEG de las crisis de ausencia y la actividad rítmica del EEG durante el sueño (los llamados husos del sueño). Propusieron la hipótesis «centroencefálica», que sugiere que la generalización rápida se debía a la actividad rítmica (*de marcapasos*) de agregados neuronales de la parte superior del tronco encefálico o el tálamo que se proyectan de forma difusa hacia la corteza.

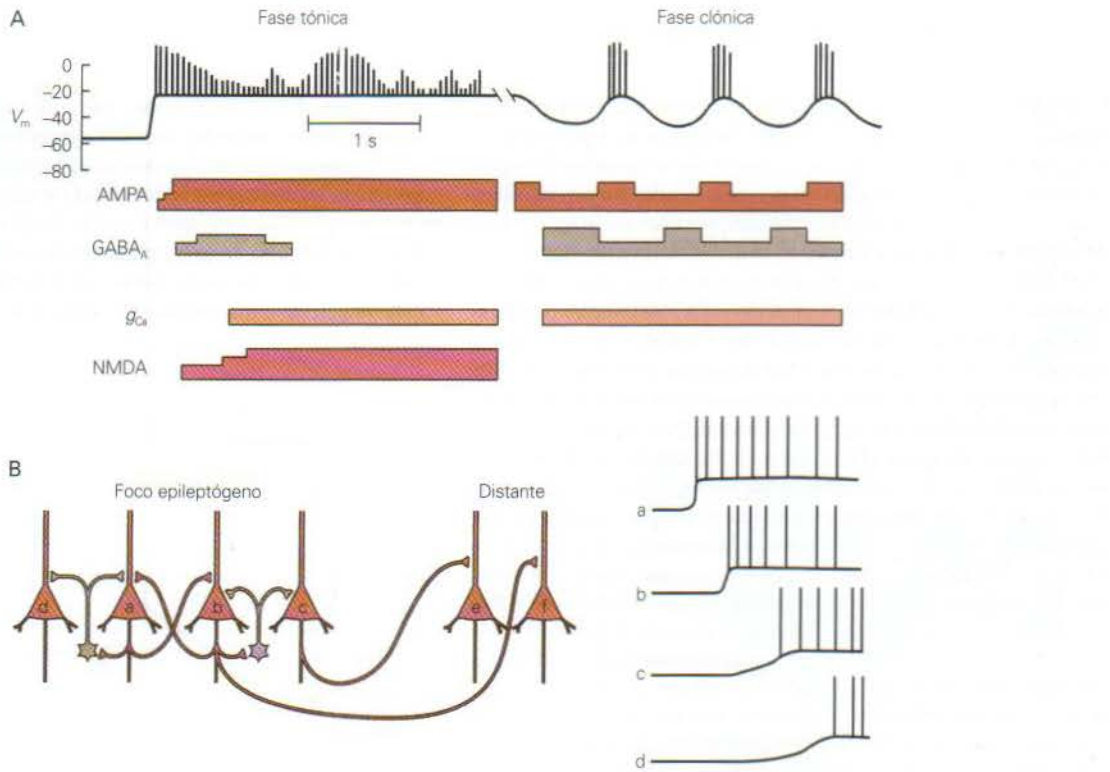


Figura 46-12. El inicio de una crisis parcial se acompaña de la pérdida de la poshiperpolarización y la inhibición circundante.

A. Con el comienzo de una convulsión, las neuronas del foco epileptógeno se despolarizan como en la primera fase de un desplazamiento despolarizante paroxístico. Sin embargo, a diferencia de lo que sucede en el período interictal, la despolarización persiste durante segundos o minutos. Obsérvese que la inhibición mediada por GABA falla, mientras que la actividad de los receptores AMPA y NMDA mediada por glutamato está facilitada funcionalmente. Esta actividad se produce durante la fase tónica de una crisis epiléptica tonicoclónica secundariamente generalizada. A medida que retorna gradualmente la inhibición mediada por el GABA, las neuronas del foco entran en un período de oscilación, como se muestra a la **derecha**. Esta actividad tiene lugar durante la fase clónica de una crisis tonicoclónica.

B. Cuando falla la inhibición circundante mediada por interneuronas GABAérgicas, las neuronas del foco se excitan de forma sincronizada y envían salvas de potenciales de acción a neuronas distantes, comenzando la propagación de la actividad epiléptica desde el foco a lugares distantes (**izquierda**). Compárese la actividad de las células a-d (**derecha**) con su actividad interictal, que se muestra en la figura 46-9B. (Adaptado de Lothman, 1993a.)

La investigación de modelos animales de crisis epilépticas generalizadas sugiere que son correctos elementos de las dos hipótesis. En los gatos, las inyecciones parenterales de penicilina, un agonista $GABA_A$ débil, producen ausencia de respuesta conductual asociada a un patrón EEG de ondas lentas bilaterales y sincrónicas (*epilepsia generalizada por penicilina*). Durante esta crisis, las células talámicas y corticales se sincronizan a través de las mismas conexiones recíprocas talamocorticales que contribuyen a los husos de sueño normales del sueño de ondas lentas (Capítulo 47). Las células corticales se sincronizan varios ciclos antes de «reclutar» la sincronización de las células talámicas, aunque en las crisis epilépticas generalizadas primarias no está claro si la actividad de la corteza precede a la del tálamo. Sin embargo, estas crisis podrían representar una forma de hiperexcitabilidad cortical difusa. Los registros de neuronas corticales individuales muestran un incremento del número de potenciales de acción durante una salva despolarizante, que a su vez produce una potente estimulación de la inhibición GABAérgica por retroacción que hiperpolariza la célula durante unos 200 ms después de cada explosión. (Fig. 46-14C). Esta actividad celular difiere fundamentalmente del DDP de las crisis parciales, en tanto en cuanto está conservada la inhibición GABAérgica. La actividad sumada de las salvas genera la punta, mientras que la inhibición sumada origina la onda del patrón EEG típico de punta-onda de una crisis de ausencia.

¿Cuáles son las propiedades de las células individuales que facilitan esta actividad generalizada y sincrónica? Como hemos visto en el Capítulo 45, uno de los indicios procede de estudios de las salvas intrínsecas de las neuronas talámicas de relevo. Henrik Jahnsen y Rodolfo Llinàs observaron que estas neuronas poseen un canal del Ca^{2+} especial, que se inactiva con el potencial de membrana de reposo, pero que queda disponible para su acti-

vación cuando la célula está hiperpolarizada. La despolarización abre después transitoriamente el canal (de ahí el nombre de canal T). El bloqueo de las crisis de ausencia por anticonvulsivos como la etosuximida (Zarontin) y el ácido valproico (Depakote), que también bloquean los canales de tipo T, es congruente con que los canales de tipo T contribuyan a las crisis de ausencia.

Los circuitos del tálamo parecen perfectamente adecuados a la producción de crisis generalizadas primarias. Como hemos visto en el Capítulo 45, los patrones de actividad en las neuronas talámicas de relevo durante los husos del sueño sugieren una interacción recíproca entre las neuronas de relevo y las neuronas GABAérgicas en los núcleos talámicos —las neuronas del núcleo reticular y el núcleo perigeniculado (Fig. 46-14B)—. Estudios recientes de cortes encefálicos de tálamo realizados por David McCormick y sus colaboradores sugieren que la inhibición de las células de relevo talámicas por interneuronas GABAérgicas hiperpolariza la neurona de relevo, eliminando así la inactivación de los canales del Ca^{2+} de tipo T. Esta secuencia de fenómenos provoca una salva de rebote de potenciales de acción después de cada PPSI. El potencial de acción estimula las neuronas GABAérgicas por una conexión excitatoria recíproca. Los potenciales de acción en las neuronas de relevo también excitan las neuronas corticales y por lo tanto se pueden manifestar en el EEG como un «huso». El bloqueo de los canales $GABA_A$ facilita los PPSI $GABA_B$ en las neuronas de relevo, lo que tiene como consecuencia un aumento de las salvas de rebote de potenciales de acción. Así, el canal de Ca^{2+} de tipo T y los receptores de $GABA_B$ parecen desempeñar un papel importante en la génesis de una actividad similar a las de las crisis de ausencia humanas.

Otras influencias reguladoras pueden modificar la actividad talamocortical y podrían contribuir a la transición desde la actividad de husos normales al patrón sincronizado de las crisis generalizadas primarias. Las conductancias de K^+ dependientes del calcio también podrían servir para hiperpolarizar las neuronas y eliminar así la inactivación de los canales de tipo T. La activación resultante de la corriente catiónica (I_h) activada por la hiperpolarización en las neuronas talámicas de relevo puede controlar las descargas rítmicas en este circuito. Las proyecciones difusas de monoaminas del locus ceruleus (noradrenalina), del rafe magno (serotonina) y del techo ventral (dopamina) pueden asimismo desempeñar una función. La posibilidad de que la noradrenalina sea un factor que contribuye viene apoyada por los estudios realizados por Jeff Noebels y sus colaboradores sobre el ratón mutante *tambaleante*. Estos animales experimentan una descarga paroxística punta-onda y crisis conductuales de detención en la adolescencia similares las crisis de ausencia de la infancia. A este fenotipo de crisis parece contribuir una hiperinervación difusa de la corteza por axones noradrenérgicos y terminales del locus ceruleus. Además, una neurotoxina que destruye neuronas nora-

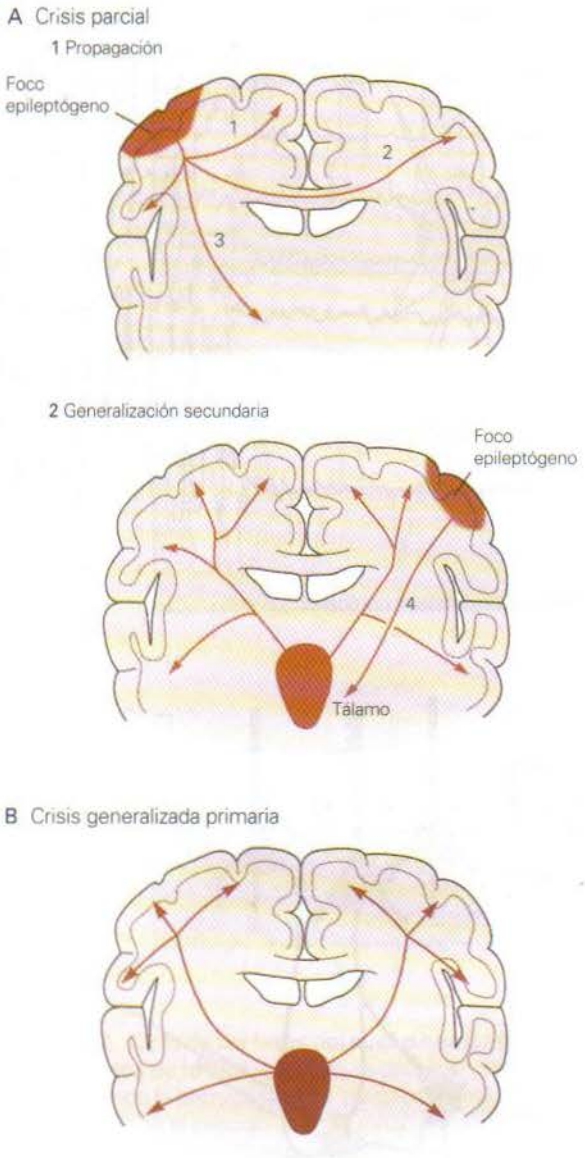
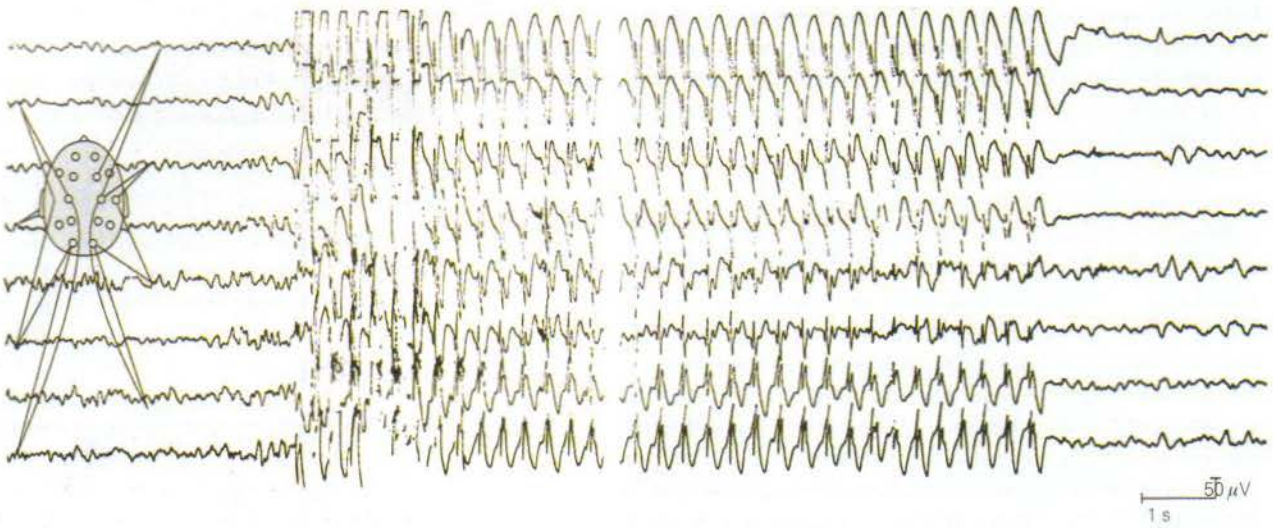


Figura 46-13. Vías de propagación de las crisis epilépticas en las crisis parciales y generalizadas primarias. (Tomado de Lothman, 1993b.)

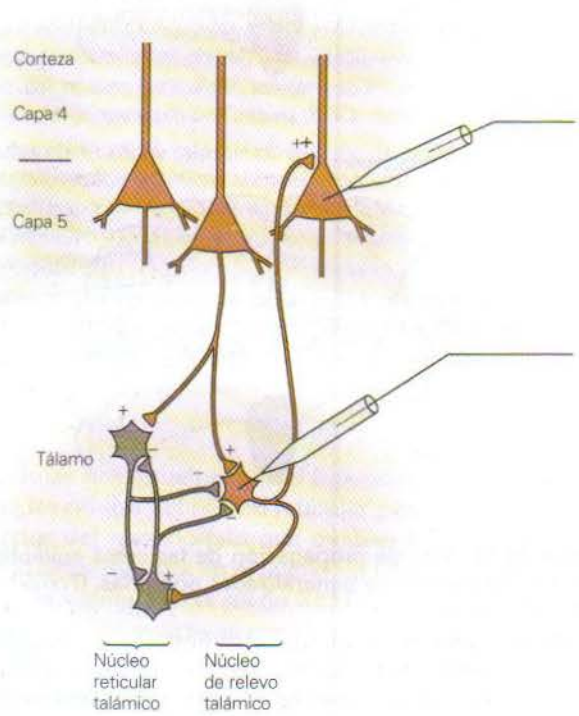
A. Crisis parciales. **1.** La actividad epiléptica puede propagarse a partir de un **foco** (que se muestra como una zona **roja** de la neocorteza) y extenderse a través de las vías intrahemisféricas (**1**), a la corteza homotópica contralateral (**2**), y a los centros subcorticales (**3**). **2.** La generalización secundaria de la actividad epiléptica parcial se propaga a centros subcorticales a través de proyecciones hacia el tálamo (**4**). Las extensas interconexiones talamocorticales inducen después la rápida activación de los dos hemisferios.

B. En una crisis generalizada primaria, como en una ausencia típica, las interconexiones difusas entre el tálamo y la corteza (**flechas**) son la vía primaria de propagación de las crisis.

A Actividad de punta onda en una ausencia típica



B Proyecciones talamocorticales



C Sincronía de la actividad neuronal en la crisis generalizada primaria (punta-onda)

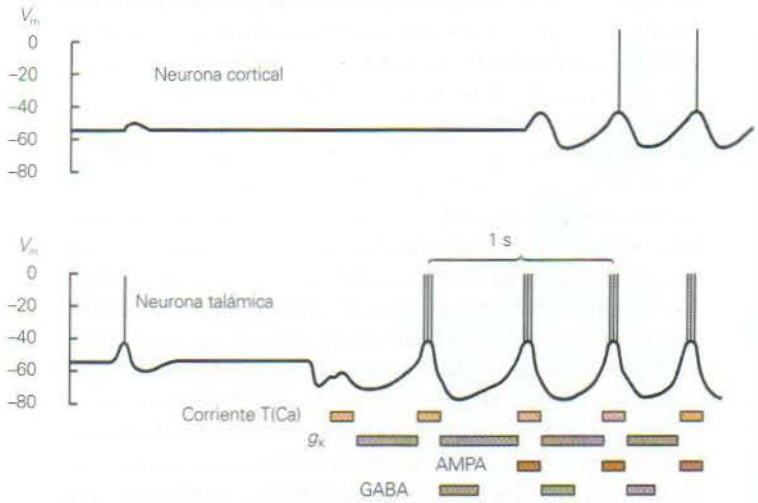


Figura 46-14. Génesis de las crisis generalizadas primarias.

A. Este EEG, de un paciente de 12 años con crisis de ausencia típicas *(petit mal)*, muestra el comienzo repentino de actividad sincrónica de punta-onda (3/segundo, aproximadamente 14 segundos). La crisis se manifestó clínicamente como mirada fija con parpadeos ocasionales. Obsérvese que, a diferencia de las crisis parciales, no existe una actividad creciente precediendo a la crisis, y que la actividad eléctrica se normaliza repentinamente, pasando a la actividad de fondo normal después de la crisis. La interrupción del trazado se debe a que se ha eliminado un periodo de 3 segundos. (Tomado de Lothman y Collins, 1990.)

B. Se piensa que las conexiones talamocorticales que participan en la generación de los husos de sueño (Capítulo 47) son esenciales para la génesis de las crisis generalizadas primarias. Las células piramidales de la corteza están conectadas recíprocamente a través de sinapsis excitadoras con neuronas de relevo talámicas. Las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular talámico son excitadas tanto por células piramidales de la corteza como por neuronas talámicas de relevo. A su vez, las neuronas reticulares talámicas inhiben las neuronas talámicas de relevo.

C. La actividad neuronal de las neuronas corticales y de las neuronas talámicas de relevo está sincronizada durante una crisis generalizada primaria. La despolarización depende de receptores de AMPA y de canales de Ca^{2+} de tipo T. La repolarización se debe a inhibición mediada por GABA, así como a las conductancias de K^+ (g_K) sensibles al voltaje y al calcio. (Tomado de Lothman, 1993a.)

drenérgicas impide la expresión de las convulsiones. Por tanto, es posible que la estimulación del receptor β-adrenérgico de las neuronas corticales sea el disparador que produce la excitabilidad y las convulsiones en el mutante *tambaleante*.

La localización del foco epileptógeno es esencial para el tratamiento quirúrgico de la epilepsia

Los primeros estudios realizados por Penfield en Montreal sirvieron para advertir que la extirpación del lóbulo temporal en algunos pacientes con crisis parciales originadas en el hipocampo podía reducir o curar la epilepsia. A medida que se extendió el tratamiento quirúrgico de las epilepsias, quedó claro que el beneficio de la cirugía es proporcional a lo adecuada que sea la resección. Por lo tanto, resulta vital la localización precisa del foco epileptógeno. Inicialmente, la confección del mapa eléctrico de los focos epileptógenos se basaba en el EEG de superficie, que, como hemos visto, está sesgado hacia determinados conjuntos de neuronas situados en la corteza inmediatamente contigua a la corteza. Sin embargo, las crisis resistentes al tratamiento a menudo se inician en estructuras profundas que presentan pocas o ninguna anomalía en el EEG de superficie en el inicio de la crisis. Los recientes adelantos en resonancia magnética (RM) han mejorado considerablemente la elaboración de mapas anatómicos no invasores de los focos epileptógenos. Esta técnica se emplea en la actualidad para evaluar epilepsias parciales del lóbulo temporal y también resulta muy prometedora para las epilepsias extratemporales. La base científica de la elaboración de mapas anatómicos con RM fue la observación de que la mayoría de los pacientes con crisis parciales complejas resistentes tenían atrofia y disminución de células en las porciones mesiales de la formación del hipocampo. Existe una disminución considerable de neuronas en el hipocampo (esclerosis temporal mesial), alteraciones de la forma de las dendritas de las células supervivientes y brotes colaterales de algunos axones.

La resolución anatómica de la imagen moderna de RM ha permitido una valoración cuantitativa, no invasora, del tamaño del hipocampo en pacientes con epilepsia. Se ha demostrado que la reducción de volumen del hipocampo concuerda con la localización de focos epilépticos por criterios eléctricos. El paciente típico con epilepsia temporal mesial presenta una disminución unilateral del volumen del hipocampo que se puede relacionar con una dilatación evidente del cuerno temporal del ventrículo lateral. En el Recuadro 46-4 se muestra un caso típico. Sin embargo, en muchos pacientes no se pueden detectar anomalías con las técnicas actuales de RM, por que serían útiles técnicas no anatómicas de confección de mapas.

La confección de mapas metabólicos ofrece una alternativa a los métodos anatómicos. Este método aprovecha las alteraciones en el metabolismo y flujo sanguíneo cerebrales que se producen en el foco epileptógeno tanto en la crisis como en el período interictal. La actividad eléctrica asociada a una crisis genera una gran demanda metabólica en el tejido cerebral. Se sintetizan, liberan y transportan neurotransmisores, se agotan los gradientes iónicos a través de las membranas, y las ATPasas trabajan activamente para establecer la homeostasis. La demanda metabólica durante una crisis parcial triplica aproximadamente la utilización de glucosa y oxígeno. El aumento del metabolismo en el foco durante una convulsión puede medirse en forma de variaciones del empleo de glucosa o del flujo sanguíneo cerebral. Por el contrario, el foco a menudo presenta una disminución del metabolismo entre las crisis. A pesar del aumento de las necesidades metabólicas, el cerebro es capaz de mantener niveles normales de ATP durante una crisis parcial.

Por otra parte, la interrupción transitoria de la respiración durante una crisis convulsiva generalizada induce una disminución de los niveles de oxígeno en la sangre. El resultado de ello es una reducción de las concentraciones de ATP y un aumento del metabolismo anaerobio, indicado por la elevación de los niveles de lactato. Esta deuda de oxígeno se satisface rápidamente en el período postictal, y una única crisis generalizada no va seguida de daño cerebral permanente. Una crisis generalizada suprime también la autorregulación normal del flujo sanguíneo cerebral; así, los incrementos de la presión arterial se traducen en un aumento del flujo sanguíneo cerebral. El aumento del flujo sanguíneo cerebral compensa el aumento de la demanda de glucosa y oxígeno, necesario para que las bombas de iones restablezcan los grandes desplazamientos de iones que se producen.

Las imágenes de tomografía de emisión de positrones (PET) de pacientes con crisis parciales complejas que se originan en el lóbulo temporal mesial a menudo muestran hipometabolismo interictal, extendiéndose la alteración metabólica al lóbulo temporal lateral, al tálamo homolateral, los ganglios basales y la corteza frontal (Fig. 46-18). Las imágenes con PET han resultado de especial utilidad para localizar focos epileptógenos en pacientes con RM normales y en algunas epilepsias tempranas de la infancia.

Una técnica relacionada, la tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), se ha mostrado bastante prometedora. La SPECT no posee la resolución de la PET pero puede realizarse en el departamento de medicina nuclear de muchos grandes hospitales. La inyección de radioisótopos y las imágenes con SPECT en el momento de una convulsión han mostrado un patrón de hipermetabolismo seguido de hipometabolismo en el foco epileptógeno y en el tejido circundante.

Recuadro 46-4. Tratamiento quirúrgico de la epilepsia del lóbulo temporal

Una mujer de 27 años sufría episodios de disminución de la reactividad que comenzaron a la edad de 19 años. Al principio quedaba con la mirada extraviada y presentaba confusión durante los episodios. Posteriormente, presentó una manifestación de advertencia *(aura)* que consistía en una sensación de temor. Este temor iba seguido de alteración del nivel de consciencia, fijeza de mirada con los ojos muy abiertos, tensión en el brazo izquierdo, y un grito que duraba unos 14 a 20 s (Fig. 46-15). Los accesos fueron diagnosticados de crisis parciales complejas. Las convulsiones se producían varias veces a la semana a pesar del tratamiento con varios antiepilépticos. La paciente era incapaz de trabajar o de conducir por la frecuencia de las crisis. Tenía antecedentes de meningitis a la edad de 6 meses y a lo largo de la niñez había experimentado episodios breves de alteración de la percepción que describía «como si alguien le hubiera dado a un interruptor».

Basándose en los resultados de la evaluación que se resumen en las Figuras 46-16 y 46-17, se le practicó una amigdalohipocampectomía derecha. La paciente ha permanecido sin convulsiones en los 14 meses transcurridos desde la operación y ha vuelto a trabajar a jornada completa. (Cortesía del Dr. Martin Salinsky, Oregon Health Sciences University Epilepsy Center.)

Figura 46-15. La paciente fue monitorizada con un circuito cerrado de televisión con EEG y telemetría simultáneos. La monitorización reveló crisis parciales complejas estereotipadas. Se muestra a la paciente leyendo tranquilamente en el período que precede a la crisis (**A**), durante el período en que describía una sensación de miedo (**B**), y cuando existía alteración de la consciencia y un grito audible (**C**). (Cortesía del Dr. Martin Salinsky, Oregon Health Sciences University Epilepsy Center.)

Las crisis epilépticas prolongadas pueden provocar lesión cerebral

Las crisis convulsivas repetidas (estado epiléptico) son una urgencia médica

Como se ha mencionado anteriormente, el tejido cerebral puede compensar la agresión metabólico de una crisis parcial o la disminución transitoria del aporte de oxígeno durante una única crisis generalizada tonicoclónica. En una crisis generalizada, la estimulación del hipotálamo provoca una activación masiva de la respuesta de «estrés» del sistema nervioso simpático. Inicialmente, los aumentos de la presión arterial sistémica y de la glucosa sérica compensan el incremento de la demanda metabólica, pero estos mecanismos homeostáticos fracasan durante las crisis epilépticas prolongadas. Las alteraciones metabólicas generales que se producen, como hipoxia, hipotensión, hipoglucemia y acidemia, reducen los fosfatos de alta energía (ATP y fosfocreatina) en el cerebro y pueden resultar devastadoras para el tejido cerebral.

También pueden producirse complicaciones generales como arritmias cardíacas, edema pulmonar, hipertermia y rotura muscular. Las crisis generalizadas repetidas sin recuperación de la consciencia normal entre ellas se denominan *estado epiléptico*. Se trata de una verdadera urgencia médica que requiere un tratamiento intensivo de las convulsiones y un apoyo médico global, porque 30 minutos de convulsiones continuas o más pueden provocar daño cerebral o incluso la muerte. También puede haber estado epiléptico de crisis no convulsivas (parciales simples, parciales complejas o ausencias), pero las consecuencias metabólicas son mucho menos graves.

La excitotoxicidad está en la base del daño cerebral relacionado con las convulsiones

Se puede producir daño cerebral por convulsiones repetidas independientemente de las alteraciones cardiovasculares o metabólicas, lo que sugiere que factores cerebrales locales pueden conducir a la muerte neuronal. El

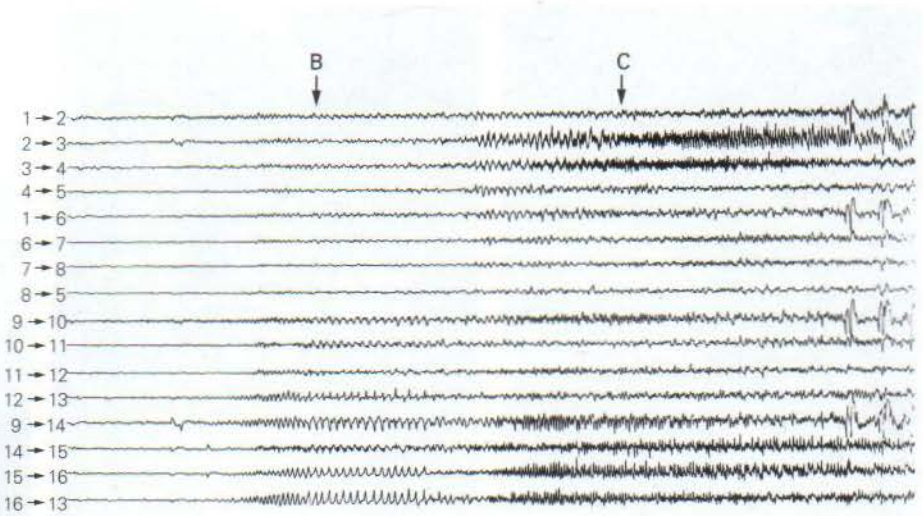


Figura 46-16. El EEG simultáneo muestra unos ritmos de fondo de baja amplitud al inicio (izquierda). En el punto en que la paciente refería miedo (**B**), se produce un aumento de la actividad del EEG al inicio de una crisis parcial compleja, pero esta actividad está confinada a los electrodos que registran el hemisferio derecho (véase el montaje de los electrodos en la Fig. 46-1). La crisis se propaga al hemisferio izquierdo en el punto en que existe alteración de la consciencia (**C**). Las puntas-ondas son especialmente llamativas en las derivaciones 9 → 10 y 9 → 14 situadas sobre la región temporal anterior. (Cortesía del Dr. Martin Salinsky.)

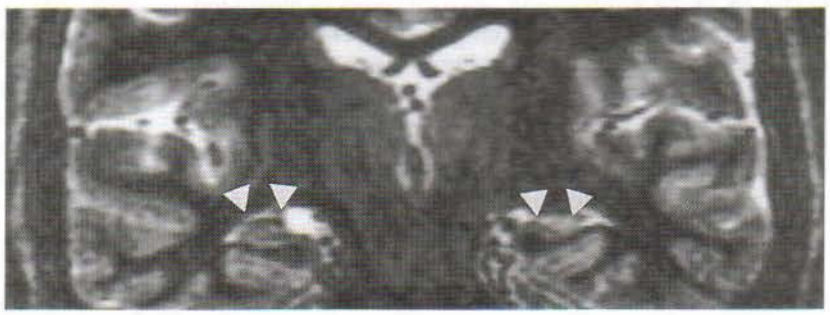


Figura 46-17. Imagen de resonancia magnética con contraste que revela atrofia del hipocampo derecho (flechas de la derecha). El hipocampo izquierdo es normal **(flechas de la izquierda).** (Cortesía del Dr. Martin Salinsky.)

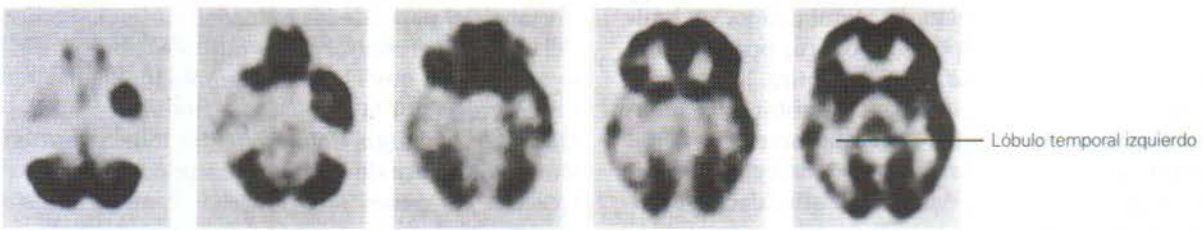


Figura 46-18. Imagen de tomografía de emisión de positrones (PET) de un paciente con epilepsia del lóbulo temporal. La imagen fue obtenida en el período intercrítico empleando ^{18}F-fluorodesoxiglucosa como marcador metabólico. **Las regiones oscuras** de la imagen reflejan niveles más altos de metabolismo. Por ejemplo, el metabolismo es mayor en la corteza que en la sustancia blanca situada bajo ella. El lóbulo temporal izquierdo muestra un área de hipometabolismo. Éste es más llamativo en las dos primeras imágenes empezando por la izquierda de la figura. Se realizó una lobectomía temporal izquierda para controlar la epilepsia y el tejido mostró una esclerosis hipocámpica mesial característica. (Tomado de Engel y cols, 1986).

cerebro inmaduro parece especialmente vulnerable a una lesión de este tipo, quizá a causa de factores como el acoplamiento electrotónico entre neuronas, la menor eficacia del amortiguamiento del potasio por la glía inmadura, y la disminución del transporte de glucosa a través de la barrera hematoencefálica.

El patrón de lesión cerebral resulta especialmente llamativo en el hipocampo, con disminución preferente de neuronas piramidales en las regiones CA1 y CA3. La vulnerabilidad selectiva del hipocampo fue señalada por primera vez por Sommer en la década de 1880-1890, y se ha producido por estimulación eléctrica de aferencias al

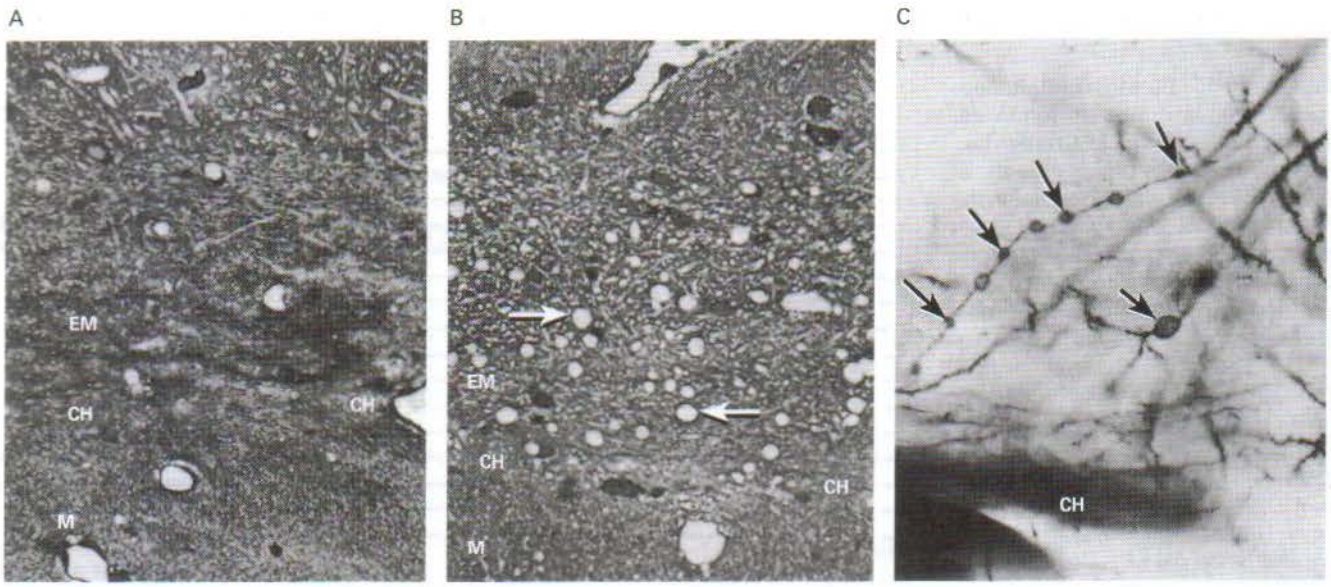


Figura 46-19. La estimulación eléctrica causa la hinchazón dendrosomática característica de la excitotoxicidad.

A, B. Microfotografías (×260) del estrato molecular (**EM**) de la región CA1 en una rata de control (**A**) y en una rata tras 2 horas de estimulación continua de la vía perforante (**B**). La vía perforante establece sinapsis excitadoras sobre las dendritas apicales distales de las células piramidales CA1 en el estrato molecular. Las hinchazones esféricas (**flechas**) son dendritas de células piramidales CA1. Las estructuras presinápticas no resultan afectadas por los estímulos excitotóxicos (no mostradas). Otras estructuras rotuladas son la cisura hipocámpica (**CH**) y la capa molecular de la circunvolución dentada (**M**).

C. Un corte de la misma región que en **A** empleando la técnica de tinción rápida de Golgi que tiñe neuronas aisladas. Las **flechas** indican tumefacciones a lo largo de las dendritas apicales distales de una neurona CA1. (Adaptado de Sloviter, 1983.)

hipocampo o por inyección de análogos de aminoácidos excitadores como el ácido caínico. Es interesante que la inyección de ácido caínico en el cerebro causa daño local, pero también daño en las terminales de las aferentes que se originan en el lugar de la inyección. Estas observaciones sugieren que la liberación de L-glutamano, un aminoácido excitador normal, puede provocar por sí misma lesión neuronal durante una crisis epiléptica. John Olney acuñó el término *excitotoxicidad* para describir estos fenómenos. Como ha sido difícil detectar incrementos del glutamato extracelular durante el *estado epiléptico*, pudiera parecer que el desencadenante es la estimulación excesiva de los receptores de glutamato y no los incrementos tónicos del glutamato extracelular per se. El aspecto histológico de la excitotoxicidad aguda comprende un edema masivo de los cuerpos celulares neuronales y las dendritas, congruente con la localización predominantemente somatodendrítica de los receptores de glutamato en las sinapsis excitadoras (Fig. 46-19).

Aún no se conocen por completo los mecanismos celulares y moleculares de la excitotoxicidad. Sin embargo, están claros varios hechos. La estimulación excesiva con liberación de aminoácidos transmisores excitadores causa hiperactivación de los receptores del glutamato. Esto induce a un incremento excesivo de calcio intracelular, que después puede activar una cascada celular autodestructiva en la que participan muchas enzimas dependientes del calcio, como las fosfatasas (p. ej., calcineurina), proteasas (calpaínas) y lipasas. La peroxidación de los lípidos puede inducir también la producción de radicales libres, que dañan proteínas celulares eventuales y conducen a la muerte celular. También puede tener importancia el papel de las mitocondrias en la homeostasis del Ca^{2+} y en el control de los radicales libres. Inicialmente se pensaba que el patrón de muerte celular reflejaba una necrosis por la autólisis de proteínas celulares esenciales. Sin embargo, datos recientes indican que en la lesión excitotóxica de las neuronas puede intervenir la activación de genes «de muerte» característicos de la muerte celular programada (*apoptosis*).

En determinadas regiones cerebrales, la lesión cerebral relacionada con las convulsiones o la excitotoxicidad pueden ser específicas de ciertos tipos de neuronas, quizá debido a factores protectores como proteínas ligadoras de calcio o factores sensibilizantes como la expresión de receptores de glutamato permeables al calcio. Por ejemplo, la excitotoxicidad inducida *in vitro* por la activación de receptores de AMPA afecta preferentemente a las interneuronas. Estas expresan subtipos de receptores de AMPA con una gran permeabilidad a Ca^{2+}, lo que indicaría un posible mecanismo de su vulnerabilidad selectiva.

Los brotes recientes de intoxicaciones «amnésicas» por moluscos constituyen un ejemplo vívido de las consecuencias de la hiperactivación de los receptores de gluta-

mato. El ácido domoico, un análogo del glutamato que no está presente en el encéfalo, es un producto natural de ciertas especies de algas marinas que proliferan si se dan las condiciones oceánicas apropiadas. El ácido domoico se puede concentrar en animales que se alimentan por filtración como los moluscos. La ingestión de moluscos contaminados por ácido domoico provoca de forma esporádica brotes de daño neurológico, como convulsiones graves y amnesia. La zona más sensible a la lesión es el hipocampo, lo que avala la hipótesis excitotóxica y la función del hipocampo en la memoria y el aprendizaje (Capítulo 62)

Los factores que inducen un trastorno epiléptico constituyen un misterio aún no resuelto

Una única crisis epiléptica no justifica un diagnóstico de epilepsia. Las personas normales pueden sufrir una crisis epiléptica en situaciones agotadoras, como después de la ingestión de fármacos o la privación extrema de sueño. Nuestros conocimientos de los factores que contribuyen a una predisposición crónica a las crisis epilépticas (epilepsia) siguen siendo rudimentarios. Algunas formas de epilepsia (en general con crisis epilépticas generalizadas) pueden deberse en parte a una predisposición genética. Por ejemplo, los lactantes con convulsiones febriles a menudo tienen antecedentes familiares de crisis similares. La importancia de la genética en la epilepsia viene corroborada por la existencia de varios síndromes epilépticos hereditarios en seres humanos, así como modelos animales propensos a convulsiones con nombres exóticos como papio papio (un babuino con crisis epilépticas fotosensibles), ratones audiogénicos (un sonido fuerte induce convulsiones) y ratones vacilantes y tambaleantes (nombres que aluden a las manifestaciones clínicas de mutaciones cerebelosas en estos animales). Estudios recientes realizados con ratones han proporcionado información sobre la genética molecular de la epilepsia, y casi 25 mutaciones de genes únicos se han relacionado con un fenotipo epiléptico. Las proteínas afectadas comprenden subunidades de canales iónicos, proteínas que participan en la transmisión sináptica, receptores sinápticos y moléculas que participan en la señalización del calcio. Por ejemplo, una mutación espontánea en un gen del canal del calcio α1A sensible al voltaje es la causa del fenotipo tambaleante. Quizá no resulte sorprendente que mutaciones en estas clases de proteínas causen epilepsia, dada la dependencia de las crisis epilépticas de la transmisión sináptica y la excitabilidad neuronal. Sin embargo, algunos de los otros genes identificados, como los genes de BP-B de centrómero, una proteína ligadora de ADN, o el intercambiador de sodio/hidrógeno, el gen responsable del ratón con *epilepsia de ondas lentas*, han resultado más sorprendentes. Independientemente del nexo molecular con el fenotipo epiléptico, está claro (por lo menos en ratones) que las mutaciones en muchos genes diferentes pueden provocar epilepsia.

En la mayoría de los casos los síndromes epilépticos genéticos del ser humano tienen patrones de herencia compleja y no simple (mendeliana), lo que sugiere la participación de muchos genes en lugar de uno solo. Sin embargo, Steinlein y colaboradores describieron en 1995 una mutación de la subunidad α4 del receptor nicotínico de acetilcolina neuronal responsable de la epilepsia nocturna del lóbulo frontal autosómica dominante, el primer ejemplo de un defecto autosómico en la epilepsia humana. Posteriormente se relacionó un gen novedoso del canal de potasio con otro síndrome raro de epilepsia generalizada, las convulsiones neonatales familiares benignas. El aumento de la resolución de las imágenes por RM ha revelado también un número inesperadamente elevado de malformaciones corticales y áreas localizadas en pacientes con epilepsia, lo que sugiere que las alteraciones del desarrollo cortical pueden ser una causa frecuente de epilepsia. Esto viene apoyado por la localización en el mapa genético de dos malformaciones corticales ligadas al cromosoma X con fenotipos epilépticos, la heterotopia periventricular hereditaria y la heterotopia subcortical en banda hereditaria. El gen responsable de esta última (la *doblecortina*) ha sido identificado recientemente como una molécula hipotética de transducción de señales, probablemente implicada en la migración neuronal.

Aunque estos estudios resultan prometedores, los estudios genéticos de los síndromes epilépticos de herencia compleja, como la epilepsia mioclónica familiar, probablemente progresarán más lentamente, porque los estudios de localización en el mapa genético han revelado ligamientos con varios loci cromosómicos. Además, casi todos los defectos genéticos están relacionados con crisis epilépticas generalizadas, y no con crisis parciales o secundariamente generalizadas.

En una situación más prosaica, es frecuente el desarrollo de epilepsia después de una lesión cortical localizada, como una herida penetrante en la cabeza. Aquí, los factores que llevan al desarrollo de la epilepsia están menos claros. Ciertas regiones del encéfalo, como el hipocampo, son más susceptibles al desarrollo de epilepsia. Los estudios de la epilepsia del lóbulo temporal también han indicado la asociación entre la agresión inicial (p. ej., una convulsión febril prolongada o un episodio de encefalitis) y el desarrollo posterior de crisis epilépticas parciales complejas. Esto ha suscitado la idea de que la agresión temprana actúa como un interruptor que activa una serie de alteraciones fisiológicas o anatómicas progresivas que inducen el desarrollo de crisis epilépticas crónicas. La prueba más prometedora de esta hipótesis procede del estudio de tejido extirpado de pacientes sometidos a lobectomía temporal y de modelos de crisis epilépticas límbicas en roedores.

La estimulación crónica de las aferencias hipocámpicas a la circunvolución dentada o CA1 ocasiona hiperexcitabilidad y disminución de las neuronas afectadas.

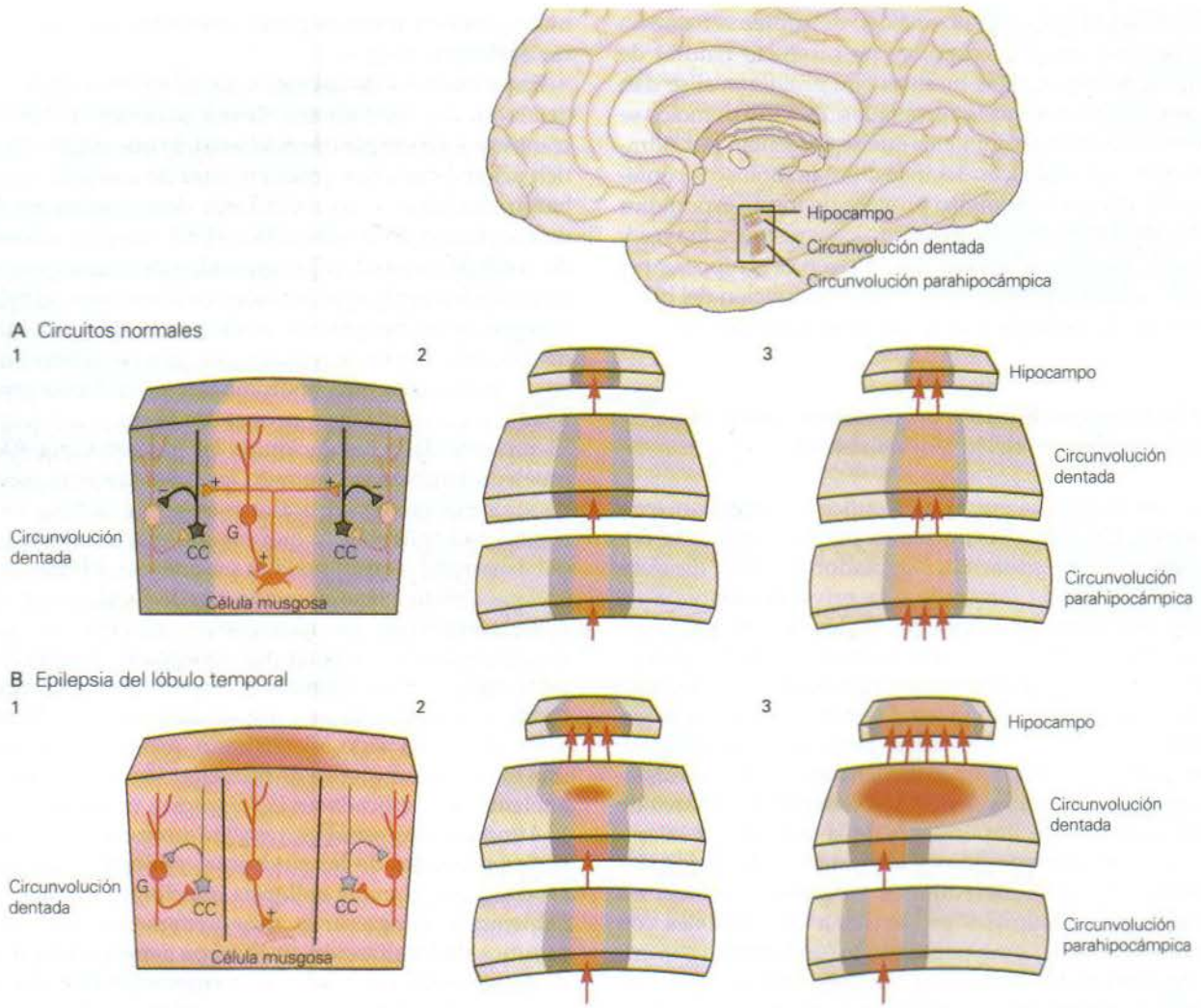


Figura 46-20. Función hipotética de la circunvolución dentada como «guardián» frente a las convulsiones que afectan al hipocampo. (Tomado de Sloviter, 1994.)

A. En condiciones normales, la inhibición circundante está mediada por interneuronas GABAérgicas activadas por células musgosas en el hilio dentado (**1**). Esta inhibición limita a una sola lámina (**2**) la excitación que llega desde la circunvolución parahipocámpica (roja). En presencia de un foco epileptógeno en la neocorteza (es decir, extrahipocámpico), la actividad epiléptica se propaga a la circunvolución parahipocámpica, activando múltiples láminas (**3**). Esta potente activación (3 flechas) supera la inhibición circundante, a pesar de la normalidad de los circuitos de la circunvolución dentada, y así la actividad epiléptica se transmite a un hipocampo relativamente normal. G = célula granulosa; CC = célula en cesta GABAérgica.

B. La pérdida de neuronas en el hilio dentado de la epilepsia del lóbulo temporal causa erosión de la inhibición circundante en un área limitada (**1**). El consiguiente agregado de células granulosas hiperexcitables, aumentado de tamaño, puede responder después a la aferencia neocortical normal a esta lámina (flecha única en B2), con descargas excesivas, lo que se traduce en el inicio de una crisis en el hipocampo (**2**). Con la esclerosis temporal mesial grave, la pérdida de grandes cantidades de neuronas hiliares causa la desinhibición de una extensa zona de la circunvolución dentada. Así, aferencias neocorticales de cualquiera de las láminas circundantes pueden activar el tejido normal y determinar el inicio de una crisis (**3**).

Como se ha mencionado anteriormente, se piensa que la muerte de neuronas es el resultado de la hiperexcitación por la liberación de grandes cantidades del neurotransmisor excitador glutamato. Se han observado alteraciones anatomopatológicas similares en tejido cerebral extirpado del lóbulo temporal de pacientes con crisis parciales complejas resistentes al tratamiento. Sin embargo, la disminución de células es selectiva; ciertas interneuronas GABAérgicas que contienen proteínas ligadoras de calcio como parvalbúmina y calbindina están indemnes. Estas comprenden tanto células en cesta como neuronas GABAérgicas axo-axónicas.

A pesar de la conservación morfológica de ciertos tipos de interneuronas GABAérgicas, los estudios fisioló-

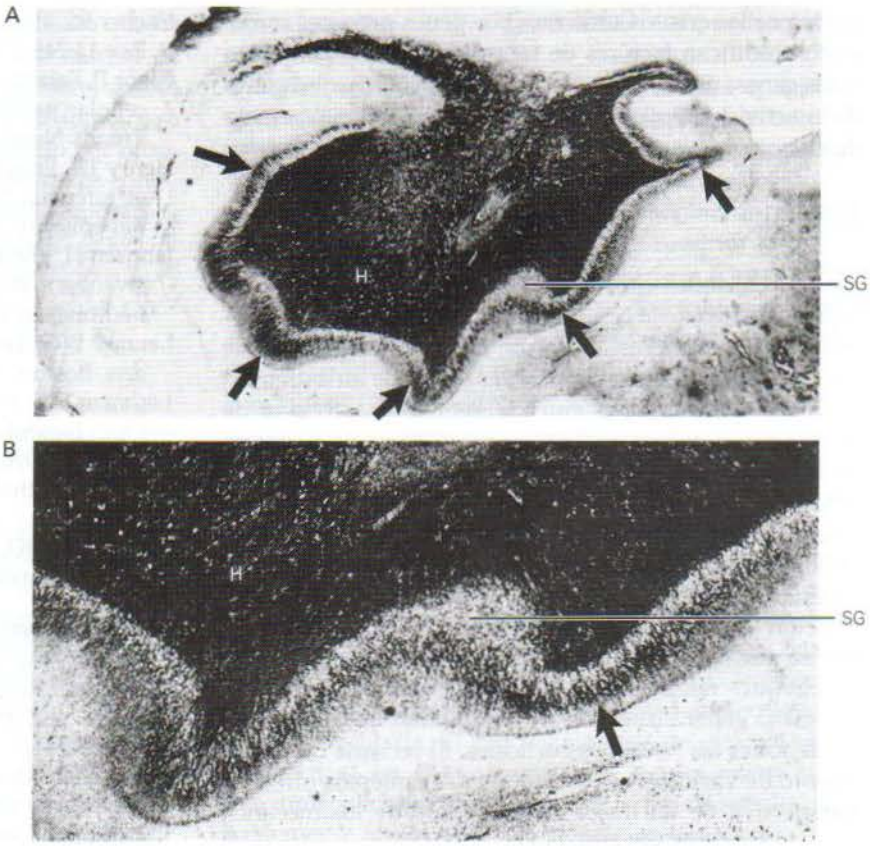


Figura 46-21. La reorganización sináptica (formación de brotes) de las fibras musgosas en el lóbulo temporal humano epiléptico puede ser una de las alteraciones que provocan hiperexcitabilidad. (Tomado de Sutula y cols, 1989.)

A. Tinción de Timm de un corte transversal del hipocampo extirpado de un paciente epiléptico con ocasión de una lobectomía temporal para control de la epilepsia. La tinción se presenta negra en los axones de las células granulosas dentadas (fibras musgosas) por la presencia de cinc en estos axones. Las fibras musgosas pasan normalmente a través del hilio dentado (**H**) en su camino hacia la sinapsis en el hilio y en las células piramidales CA3. En el tejido epiléptico que se muestra aquí, las fibras teñidas aparecen en la capa supragranulosa (**SG**) de la circunvolución dentada (indicada por las **flechas**). Esto representa la formación anormal de brotes por las fibras musgosas que forman nuevas sinapsis excitatorias recurrentes sobre las células granulosas dentadas. También se ve una formación similar de brotes de las fibras musgosas en animales de experimentación tras la activación propagada.

B. Segmento de la capa supragranulosa de la circunvolución dentada a gran aumento, que muestra las fibras musgosas con tinción de Timm.

gicos han indicado que la inhibición GABAérgica está reducida en los modelos animales de epilepsia del lóbulo temporal. Esto indujo a Robert Sloviter a proponer la hipótesis de la «inhibición dormida». Por ejemplo, en la esclerosis temporal mesial existe una disminución selectiva de células musgosas en el hilio de la circunvolución dentada. Las células musgosas proporcionan retroacción excitadora a las interneuronas GABAérgicas (Capítulo 63). La disminución de células musgosas elimina funcionalmente la inhibición circundante en la circunvolución dentada, lo que conduce a una hiperexcitabilidad. La circunvolución dentada también constituye la principal puerta de entrada a la formación del hipocampo desde la neocorteza. Por lo tanto, se puede considerar a la circunvolución dentada como el «guardián» de la excitabilidad del hipocampo. En la Figura 46-20 se presenta un esquema de cómo la reorganización de los circuitos en la circunvolución dentada podría inducir el desarrollo de epilepsia del lóbulo temporal.

Un modelo experimental de hiperexcitabilidad se induce por estimulación repetida de estructuras límbicas, como el núcleo amigdalino o el hipocampo. El estímulo inicial va seguido de una respuesta eléctrica (la *posdescarga*), que se vuelve más amplia y prolongada con los estímulos repetidos, hasta que tiene lugar una crisis generalizada. Este proceso recibe el nombre de activación propagada y se puede inducir tanto con estímulos eléctricos como químicos. Muchos investigadores creen que la activación propagada contribuye también al desarrollo de epilepsia humana.

La plasticidad sináptica asociada a la activación propagada es similar a la plasticidad normal de las sinapsis, que comprende tanto variaciones a corto plazo de la excitabilidad como cambios morfológicos, como son los brotes axónicos (Capítulo 63). Se ha observado reordenamiento de las conexiones sinápticas en la circunvolución dentada en pacientes con crisis parciales complejas de larga evolución, así como después de la activación propagada en animales de experimentación (Fig. 46-21). Los axones de las células granulosas de la circunvolución dentada proliferan después de la muerte de sus células diana en el hilio dentado; después reinervan las dendritas de las células granulosas en la capa molecular de la circunvolución dentada. Se ha propuesto que esta formación de brotes contribuye a la hiperexcitabilidad del tejido cerebral epiléptico.

Las alteraciones a largo plazo que contribuyen a la epilepsia probablemente implican también patrones específicos de expresión génica. Por ejemplo, el protooncogén *c-fos* y otros genes precoces inmediatos pueden ser afec-

tados por las crisis. Como muchos genes precoces inmediatos codifican factores de transcripción que controlan otros genes, un conjunto de productos génicos resultado de la actividad epileptiforme podría iniciar una cascada de alteraciones que conducen al desarrollo de la epilepsia.

Resumen

Las convulsiones constituyen uno de los ejemplos más espectaculares de la conducta eléctrica colectiva del cerebro de los mamíferos. El patrón clínico característico de las crisis parciales y generalizadas se puede atribuir a los patrones característicamente diferentes de actividad de las neuronas corticales. Los estudios de crisis parciales en animales revelan una serie de fenómenos, desde la actividad de las neuronas en el foco epileptógeno a la sincronización y posterior propagación de la actividad epileptiforme por toda la corteza. En los pasos iniciales de esta progresión es crucial la pérdida gradual de la inhibición circundante GABAérgica. Por el contrario, se piensa que las crisis generalizadas surgen de la actividad de circuitos talamocorticales, quizá combinada con una anomalía generalizada de la excitabilidad de la membrana de todas las neuronas corticales. El reciente descubrimiento de varios genes asociados a la epilepsia ofrece la perspectiva de un mejor conocimiento de los mecanismos de las crisis generalizadas.

El EEG ha proporcionado durante mucho tiempo una imagen de la actividad eléctrica de la corteza, tanto en fases normales de vigilia como durante actividades anormales como las crisis epilépticas. El EEG se puede emplear para identificar ciertos patrones de actividad eléctrica asociados con crisis, pero la visión que proporciona de la fisiopatología de las crisis es limitada. Actualmente se dispone de modalidades mucho más poderosas y no invasoras para localizar el foco de una crisis parcial. Esto se ha traducido en el empleo generalizado y con éxito de la cirugía para el tratamiento de la epilepsia en pacientes concretos, en especial en aquellos con crisis parciales complejas originadas en el hipocampo.

Gary L. Westbrook

Lecturas seleccionadas

Choi DW. 1992. Excitotoxic cell death. J Neurobiol 23:1261-1276.

Dichter MA. 1993. The premise, the promise, and the problems with basic research in epilepsy. Epilepsia 34:791-799.

Dichter MA, Ayala GE 1987. Cellular mechanisms of epilepsy: a status report. Science 237:157-164.

Engel J. 1989. *Seizures and Epilepsy*. Philadelphia: Davis.

Fisch BJ. 1991. *Spehlmann's EEC Primer*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier.

Fischer RS. 1989. Animal models of the epilepsies. Brain Res Rev 14:245-278.

Gloor P, Fariello RG. 1988. Generalized epilepsy: some of its cellular mechanisms differ from those of focal epilepsy. Trends Neurosci 11:63-68.

Henry TR, Engel J Jr, Mazziotta JC. 1993. Clinical evaluation of interictal fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET in partial epilepsy. J Nucl Med 34:1892-1898.

Jahnsen H, Llinás R. 1984. Ionic basis for the electro-responsiveness and oscillatory properties of guinea-pig thalamic neurones in vitro. J Physiol (Lond) 349: 227-247.

Lennox WG, Lennox MA. 1960. *Epilepsy and Related Disorders*. Boston: Little, Brown.

Lothman EW. 1992. Basic mechanisms of the epilepsies. Curr Opin Neurol Neurosurg 5:216-223.

McCormick DA. 1989. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. Trends Neurosci 12:215-221.

McNamara JO, Puranam RS. 1998. Epilepsy genetics: an abundance of riches for biologists. Curr Biol 8:R168-R170.

Noebels JL. 1991. Mutational analysis of spike-wave epilepsy phenotypes. Amsterdam, Elsevier Science Publishers BV Epilepsy Res Suppl 4:201-212.

Noebels JL. 1996. Targeting epilepsy genes. Neuron 16:241-244.

Penfield W, Jasper H. 1954. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston: Little, Brown.

Prince DA, Connors BW. 1986. Mechanisms of interictal epileptogenesis. Adv Neurol 44:275-299.

Snead OC. 1995. Basic mechanisms of generalized absence seizures. Ann Neurol 37:146-157.

von Krosigk M, Bal T, McCormick DA. 1993. Cellular mechanisms of a synchronized oscillation in the thalamus. Science 261:361-364.

Referencias

Berger H. 1929. Über das Elektrenkephalogram des Menchen. Arch Psychiatr Nervenkr 87:527-570.

Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. 1998. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. Science 279: 403-406.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1985. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 26:268-278.

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22:489-501.

Engel J Jr, Crandall PH, Rausch R. 1983. The partial epilepsies. In: RN Rosenberg (ed). Vol. 2, *The Clinical Neurosciences*, pp. 1349-1380. New York: Churchill Livingstone.

Hauptmann A. 1912. Luminal bei epilepsie. Munich Med Wochenschr 59: 1907-1909.

Horsley V. 1886. Brain surgery. BMJ 2:670-675.

Jones EG. 1987. GABA-peptide neurons of the primate cerebral cortex. J Mind Behav 8:519-536.

Konnerth A. 1990. Patch-clamping in slices of mammalian CNS. Trends Neurosci 13:321-323.

Lothman EW. 1993a. The neurobiology of epileptiform discharges. Am J EEG Technol 33:93-112.

Lothman EW. 1993b. Pathophysiology of seizures and epilepsy in the mature and immature brain: Cells, synapses and circuits. In: WE Dodson, JM Pellock (eds). *Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*, pp. 1-15. New York: Demos Publications.

Lothman EW, Collins RC. 1990. Seizures and epilepsy. In: AL Pearlman, RC Collins (eds). *Neurobiology of Disease*, pp. 276-298. New York: Oxford Univ. Press.

McNamera JO, Bonhaus DW, Shin C. 1992. The kindling model of epilepsy. In: P Schwartzkroin (ed). *Epilepsy: Models, Mechanisms, and Concepts*, pp. 27-47. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Merritt H, Putnam TJ. 1938. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. Arch Neurol Psychiatry 39:1003-1015.

Morgan JI, Curran T. 1991. Proto-oncogene transcription factors and epilepsy. Trends Pharmacol Sci 12:343-349.

Olney JW, Sharpe LG. 1969. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. Science 166:386-388.

Sloviter RS. 1983. "Epileptic" brain damage in rats induced by sustained electrical stimulation of the perforant path. I. Acute electrophysiological and light microscopic studies. Brain Res Bull 10:675-697.

Sloviter RS. 1994. The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. Ann Neurol 640-654.

Sommer W. 1880. Erkrankung des Ammonshorns als Actiologisches Moment der Epilepsie. Arch Psychiatr Nervenkr 10:631-675.

Spencer WA, Kandel ER. 1968. Cellular and integrative properties of the hippocampal pyramidal cell and the comparative electrophysiology of cortical neurons. Int J Neurol 6:266-296.

Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, Scheffer IE, Berkovic SF. 1995. A missense mutation in the neuronal nicotinic adetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. Nat Genet 11:20-203.

Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. 1989. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. Ann Neurol 26:321-330.

Tyler KL. 1984. Hughlings Jackson: the early development of his ideas on epilepsy. J Hist Med Allied Sci 39:55-64.

Wong RKS, Miles R, Traub RD. 1984. Local circuit interactions in synchronization of cortical neurones. J Exp Biol 112:169-178.

47

Sueño y ensoñación

El sueño sigue un ritmo circadiano

El sueño no es uniforme sino que está organizado en ciclos de fases REM y no REM

- El sueño no REM consta de cuatro etapas
- El sueño REM es una forma activa de sueño

Diferentes sistemas nerviosos promueven el despertar y el sueño

- El sueño no REM es regulado por la interacción de mecanismos inductores del sueño y del despertar
- El sueño REM está regulado fundamentalmente por núcleos localizados en la unión del mesencéfalo y la protuberancia

Varias sustancias endógenas afectan al sueño

Los períodos de sueño pueden variar a lo largo de la vida

Existen variaciones filogenéticas en el sueño

Todavía se desconocen las funciones del sueño y de la ensoñación

- Se han propuesto diversas teorías sobre la función del sueño
- La investigación moderna ha aumentado nuestros conocimientos sobre los sueños

Resumen

POR QUÉ EMPLEAMOS TANTO tiempo en dormir? ¿Qué mecanismos producen ese estado? ¿Qué es lo que nos hace soñar? Éstos son algunos de los interrogantes centrales con los que se enfrenta la biología del sueño.

La explicación tradicional del sueño es que es el resultado de una disminución de la actividad cerebral inducida por la fatiga. Hasta 1945 la mayoría de los científicos que trabajaban en el sueño compartía este punto de vista. Pensaban que el estado de vigilia se mantiene activamente por la estimulación sensitiva y que el cerebro cae dormido cuando la fatiga provoca una disminución de esta estimulación. A finales de la década de los años 40 y principios de los 50 Guiseppi Moruzzi hizo dos descubrimientos sensacionales que terminaron por desterrar esa idea. Primero, Moruzzi y Horace Magoun descubrieron que la sección de las vías sensitivas en el tronco encefálico no interfería en la vigilia o el sueño. En contraposición a este hallazgo, las lesiones de la formación reticular del tronco encefálico provocaban un estado de estupor conductual y un patrón electroencefalográfico similar al sueño, aunque estas lesiones no interferían en las vías sensitivas ascendentes. A partir de estos resultados, Moruzzi y Magoun concluyeron que la actividad tónica de la formación reticular, impulsada por las aferencias sensitivas, mantiene despierto al prosencéfalo, y que la reducción de la actividad de la formación reticular produce el sueño.

Esta nueva variación sobre el punto de vista pasivo del sueño dominó la investigación sobre el mismo hasta finales de los años 50, cuando Moruzzi y sus colaboradores hicieron un segundo descubrimiento importante: la sección del tronco encefálico, incluida su formación reticular, a través de la protuberancia, *reducía* notablemente el sueño. Este hallazgo sugirió que la formación reticular del tronco encefálico no actúa de forma uniforme en la regulación del sueño. Antes al contrario, la porción rostral de la formación reticular —aquella situada por encima de la protuberancia— contiene neuronas cuya actividad contribuye a la vigilia. Esta actividad es inhibida en condiciones normales por neuronas de la porción de la formación reticular situada por debajo de la protuberancia.

A principios de la década de los años 50, Nathaniel Kleitman y dos estudiantes universitarios discípulos suyos, Eugene Aserinsky y William Dement, realizaron el notable descubrimiento de que el sueño no es un proceso único sino que posee dos fases diferenciadas. Una fase se caracteriza por movimientos oculares rápidos (*sueño REM* en la bibliografía anglosajona), mientras que en la otra no existen estos movimientos oculares rápidos (*sue-*

ño no REM). Estas dos fases alternan cíclicamente siguiendo un patrón muy estructurado. El descubrimiento de las dos fases del sueño y el posterior hallazgo de Moruzzi de una zona de la formación reticular que inhibe el sueño desterró la vieja idea de que el sueño es simplemente un estado de actividad reducida. Estos dos estudios demostraron con claridad que el sueño es un estado cerebral inducido activamente y con una gran organización y diferentes fases.

En este párrafo describimos las fases principales del sueño normal y los mecanismos nerviosos subyacentes. En el capítulo siguiente consideraremos los trastornos del sueño.

El sueño sigue un ritmo circadiano

El sueño y la vigilia, como muchas conductas y actividades fisiológicas, tiene una periodicidad circadiana de aproximadamente 24 horas. Los ritmos circadianos son endógenos; pueden persistir sin estímulos exteriores. Sin embargo, en circunstancias normales los ritmos están regulados por estímulos temporizadores denominados *zeitgebers* (dadores de tiempo) que adaptan el ritmo al ambiente. La luz solar, un poderoso estímulo temporizador, está relacionada con la fase activa del ritmo circadiano en algunos animales y la fase inactiva en otros. Así, la mayoría de los seres humanos adultos duermen por la noche cuando está oscuro; los animales nocturnos, como las ratas y los ratones, duermen fundamentalmente cuando hay luz.

Como los ritmos circadianos son endógenos, requieren un marcapasos o reloj interno (véase en el Capítulo 3 el análisis sobre los genes de reloj). Un reloj interno importante en los mamíferos es el núcleo supraquiasmático del hipotálamo anterior. La luz arrastra este núcleo por medio del *haz retinohipotalámico*, una vía que va desde la retina al núcleo supraquiasmático. Las lesiones del núcleo supraquiasmático amortiguan el ritmo circadiano del sueño, así como otros ritmos circadianos. Cuando este núcleo está lesionado, se puede restablecer el ritmo que regula el sueño trasplantando un núcleo supraquiasmático fetal.

El horario de las neuronas marcapaso circadianas puede reajustarse. Ejemplos bien conocidos de reajuste son el desfase horario de los vuelos transoceánicos y el reajuste de la vida diaria en las personas que trabajan en turnos nocturnos. El reajuste se acompaña de considerable incomodidad, porque además del ciclo de vigilia-sueño, se afectan otros muchos mecanismos fisiológicos regulados por ritmos circadianos.

Aun cuando el patrón de sueño y vigilia en el transcuroso de un día está, en condiciones normales, bajo la influencia de reguladores circadianos, el sueño no es simplemente el resultado de valles en los ciclos de actividad circadiana. Aunque el núcleo supraquiasmático regula el *horario* del sueño, no es responsable del sueño mismo. Las ratas con lesiones del núcleo supraquiasmático duermen tanto con la luz como en la oscuridad, mientras que las ratas normales duermen fundamentalmente durante los períodos de luz. Sin embargo, los animales lesionados duermen la misma cantidad *total* de tiempo en cada período de 24 horas que los animales normales. Además, los animales lesionados muestran rebotes de aumento del sueño tras la privación del mismo, igual que las ratas normales.

El tiempo total de sueño permanece bastante estable los distintos días incluso en condiciones muy diferentes; sólo se modifica discretamente por las variaciones de la actividad y la estimulación sensitiva. Por tanto, el tiempo de sueño no se afecta considerablemente por el ejercicio, los días cargados de acontecimientos, el reposo prolongado en cama, la privación sensorial profunda o el aumento de la estimulación visual. De hecho, las variaciones del tiempo total de sueño de unos días a otros no son tan grandes, en los casos típicos, como las variaciones en la ingestión de alimentos, el trabajo físico o mental, y el estado de ánimo. El único factor conductual que aumenta de forma fiable y sustancial el sueño es su falta previa.

El sueño no es uniforme sino que está organizado en ciclos de fases REM y no REM

El sueño se define desde el punto de vista conductual por cuatro criterios: 1) disminución de la actividad motora, 2) disminución de la respuesta a la estimulación, 3) posturas estereotipadas (por ejemplo, en los seres humanos, en decúbito con los ojos cerrados) y una reversibilidad relativamente fácil (a diferencia del coma, la hibernación y la estivación). La actividad fisiológica se puede monitorizar con facilidad durante el sueño mediante registros eléctricos: la actividad con la electromiografía, los movimientos oculares con la electrooculografía y la actividad colectiva de las neuronas de la corteza con la electroencefalografía.

Habitualmente, los seres humanos se duermen entrando en un sueño no REM, una fase acompañada de alteraciones características en el electroencefalograma (EEG). La persona dormida pasa después al sueño REM, que no sólo se caracteriza por los movimientos oculares rápidos sino también por una sorprendente inhibición del tono muscular esquelético. Es durante esta fase del sueño cuando se producen la mayor parte de los sueños.

El sueño no REM consta de cuatro etapas

Durante el sueño no REM la actividad neuronal es escasa, y el metabolismo y la temperatura cerebral están en sus mínimos. Además, el flujo de salida simpático disminuye y declinan la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Por el contrario, la actividad parasimpática aumen-

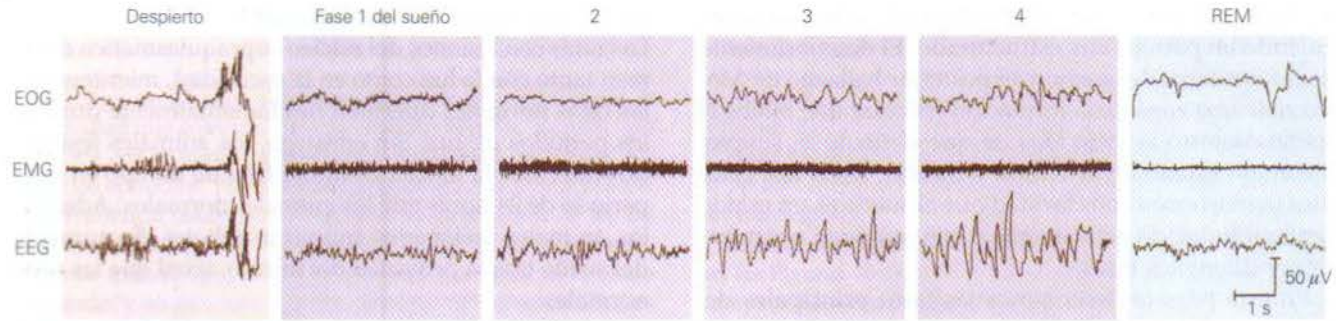


Figura 47-1. Patrones electroencefalográficos (EEG) de las fases del sueño humano. El sueño no REM tiene cuatro fases. La **fase 1** se caracteriza por una ligera lentificación del EEG, la **fase 2** por complejos K de gran amplitud y husos de sueño (cúmulos de baja amplitud). Las ondas δ lentas y de gran amplitud caracterizan las **fases 3** y **4**. El **sueño REM** se caracteriza por movimientos oculares y pérdida del tono muscular, en conjunción con un EEG de fase 1. La actividad de mayor voltaje de los trazados del EOG durante las fases 3 y 4 representa la actividad de gran amplitud de las áreas prefrontales y no movimientos oculares. **EOG** = electrooculograma. **EMG** = electromiograma. (Tomado de Rechtschaffen y Kales, 1968.)

ta, y después domina, durante la fase no REM, como se pone de manifiesto por la constricción de las pupilas. El tono muscular y los reflejos están intactos. El sueño no REM se divide en cuatro fases características.

La fase 1 representa la transición de la vigilia al inicio del sueño y dura varios minutos. Las personas despiertas presentan una actividad EEG de bajo voltaje (10-30 μV y 16-25 Hz). Cuando se relajan aparece actividad sinusoidal (α) de unos 20-40 μV y 10 Hz. En la transición a la fase 1 surgen frecuencias más lentas y el EEG presenta un patrón de bajo voltaje y frecuencias mezcladas. En la fase 1 y a lo largo de todo el período no REM existe cierta actividad del músculo esquelético pero no movimientos oculares rápidos. En lugar de ello, la persona dormida manifiesta movimientos lentos, de balanceo, y el EEG se caracteriza por una actividad de bajo voltaje y mezcla de frecuencias (Fig. 47-1).

La fase 2 se caracteriza por salvas de ondas sinusoides denominadas *husos de sueño* (12-14 Hz) y ondas bifásicas de alto voltaje denominadas complejos K, que surgen de forma episódica sobre una actividad de fondo de bajo voltaje continua.

El EEG de la fase 3 muestra ondas δ lentas (0.5 a 2 Hz) de baja amplitud. En la fase 4 la actividad de ondas lentas se incrementa y domina el registro del EEG. A veces se denomina *sueño de ondas lentas* a las fases 3 y 4 en los seres humanos. En algunos animales todo el sueño no REM se denomina sueño de ondas lentas.

El sueño REM es una forma activa de sueño

En los seres humanos, el EEG revierte durante el sueño REM a un patrón de bajo voltaje y frecuencias mezcladas similar al de la fase 1 del sueño no REM. En algunos animales el patrón EEG del sueño REM y de la vigilia es similar. Por esta razón se ha denominado también *sueño paradójico* al sueño REM. De hecho, durante el sueño REM el patrón de descarga de la mayoría de las neuronas es similar al de la vigilia activa. Ciertas neuronas —las de la protuberancia, el núcleo geniculado lateral y la corteza occipital— se activan de hecho en salvas más intensas durante el sueño REM que durante la vigilia.

Las intensas salvas de activación generan potenciales en punta de alto voltaje en el EEG denominadas, por las estructuras cerebrales en las que son más llamativas, puntas ponto-geniculo-occipitales (*puntas PGO*). Las puntas PGO se originan en la formación reticular de la protuberancia y se propagan por el núcleo geniculado lateral a la corteza occipital. En sujetos despiertos se pueden provocar ondas similares a las puntas PGO por estímulos repentinos, similares a los que desencadenan la respuesta de sobresalto, lo que sugiere que las puntas espontáneas del sueño REM pueden ser generadas por la activación interna del circuito nervioso de la respuesta de sobresalto. Las puntas PGO guardan correlación con las salvas de movimientos oculares del sueño REM.

En consonancia con el aumento global de la actividad nerviosa durante el sueño REM, la temperatura del cerebro y el metabolismo aumentan; en algunas regiones cerebrales estos niveles pueden ser iguales o superiores a los de la vigilia. Sin embargo, a diferencia de la vigilia, casi todo el tono muscular esquelético desaparece (*atonía*); los músculos esqueléticos que permanecen activos son los que controlan los movimientos de los ojos, los huesecillos del oído medio y el diafragma. Además puede haber algunas sacudidas fásicas pequeñas.

Durante el sueño REM se producen regularmente erecciones del pene en el varón, y las mujeres presentan intumescencia del clítoris. En ambos sexos las pupilas se constriñen intensamente (*miosis*), lo que refleja el elevado cociente entre la estimulación parasimpática y simpática de la pupila. Los mecanismos homeostáticos están atenuados: la respiración muestra una respuesta relativamente débil a las variaciones del CO_2 sanguíneo, y las respuestas al calor y al frío disminuyen notablemente. El

resultado es que la temperatura corporal se aproxima a la del ambiente.

Estas observaciones dejan claro que el sueño no encaja en un espectro de «superficial» a «profundo» sino que consta de fases diferenciadas. Cada fase es compleja desde el punto de vista conductual y cada una de ellas es la expresión de una configuración característica de mecanismos fisiológicos que representan un estado cerebral peculiar. Según algunos criterios, el sueño REM podría considerarse más superficial que el no REM; por ejemplo, es más fácil despertar a los seres humanos del sueño REM que de las fases 3 y 4 no REM. A la luz de otros criterios, el sueño no REM sería más superficial que el REM; el tono muscular, los reflejos medulares y la regulación de la temperatura corporal están mantenidos durante el sueño no REM, pero disminuidos durante el sueño REM.

Las fases no REM y REM alternan cíclicamente durante el sueño. Los adultos humanos suelen empezar el sueño progresando de la fase 1 a la fase 4 del sueño no REM. Esta progresión es interrumpida de forma intermitente por movimientos del cuerpo y despertares parciales. Transcurridos unos 70 a 80 minutos, la persona dormida suele regresar brevemente a la fase 3 ó 2 y después inicia la primera fase REM de la noche, que dura unos 5 a 10 minutos. En los seres humanos la longitud del ciclo desde el inicio del sueño no REM hasta el final de la primera fase REM es de unos 90 a 110 minutos. Este ciclo de sueño no REM y REM se repite normalmente de cuatro a seis veces por noche. En ciclos sucesivos decrece la duración de las fases 3 y 4 no REM, mientras que se incrementa la duración de las fases REM.

En adultos jóvenes la mayor parte del tiempo de sueño (50 a 60 %) se invierte en la fase 2 no REM; las fases REM constituyen entre el 20 y el 25 % de tiempo total de sueño, las fases 3 y 4 aproximadamente el 15 a 20 %, y la fase 1 no REM aproximadamente el 5 % (Fig. 47-2).

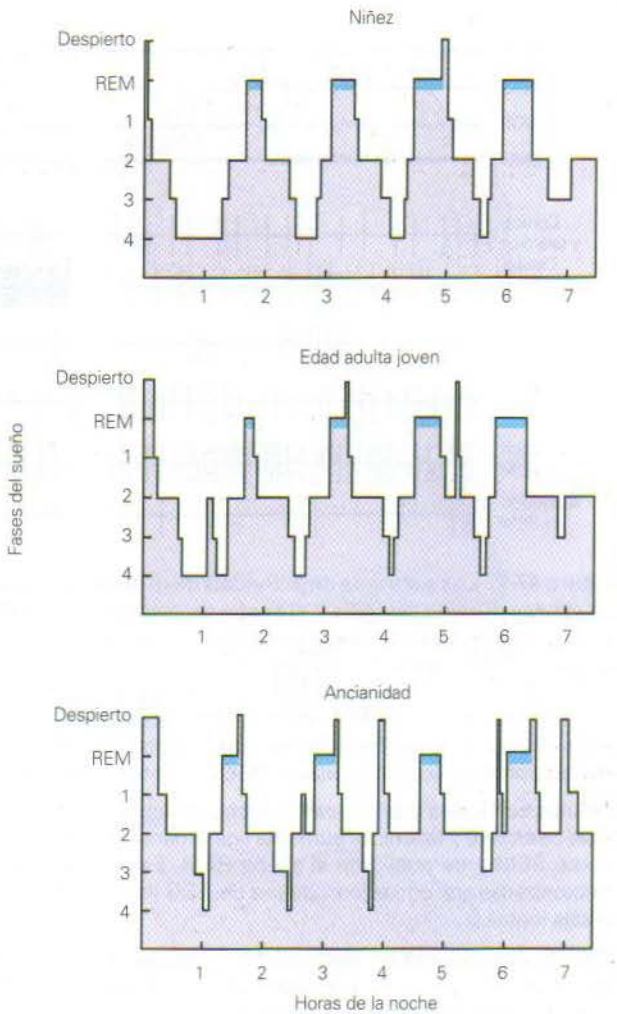


Figura 47-2. Ciclo de las fases del sueño humano en diferentes momentos de la vida. La niñez se define en sentido amplio, comprendiendo la primera fase de la adolescencia, y la «ancianidad» comprende el período entre la mitad del sexto decenio de vida y el principio del octavo. (Tomado de Zepelin, 1983, con autorización.)

Diferentes sistemas nerviosos promueven el despertar y el sueño

En su estudio clásico, Moruzzi y Magoun demostraron que la estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica promueve la vigilia. Por el contrario, la lesión de esta región produce un estado comatoso seguido de una reducción a largo plazo de la vigilia. Moruzzi y su colega observaron también que la formación reticular mesencefálica normalmente es inhibida por un sistema del bulbo raquídeo. Al desconectar esta región inhibidora bulbar, seccionando por completo el tronco encefálico a nivel de la protuberancia, justo por debajo del mesencéfalo (sección mesoprotuberancial pretrigeminal) se genera un animal cuyo prosencéfalo pasa «despierto» la mayor parte del tiempo.

La estimulación del hipotálamo posterior, rostral al mesencéfalo, produce un despertar similar al generado por la estimulación del mesencéfalo. Este despertar hipotalámico está mediado en parte por neuronas histaminérgicas que conectan con células del tronco encefálico situadas más abajo y con células prosencefálicas localizadas por encima. La destrucción de las neuronas histaminérgicas en el hipotálamo posterior aumenta el sueño. De forma similar, el bloqueo de la producción histaminérgica con antihistamínicos favorece el sueño.

Aunque el hipotálamo posterior induce el despertar, la estimulación eléctrica del hipotálamo anterior y la región prosencefálica basal vecina induce rápidamente el sueño, y las lesiones provocan una reducción duradera del sueño. Se cree que la acción inductora del sueño de estas regiones está mediada por neuronas inhibidoras GABAérgicas denominadas células activas no en REM (Fig. 47-3). Se piensa que estas células producen sueño inhibiendo

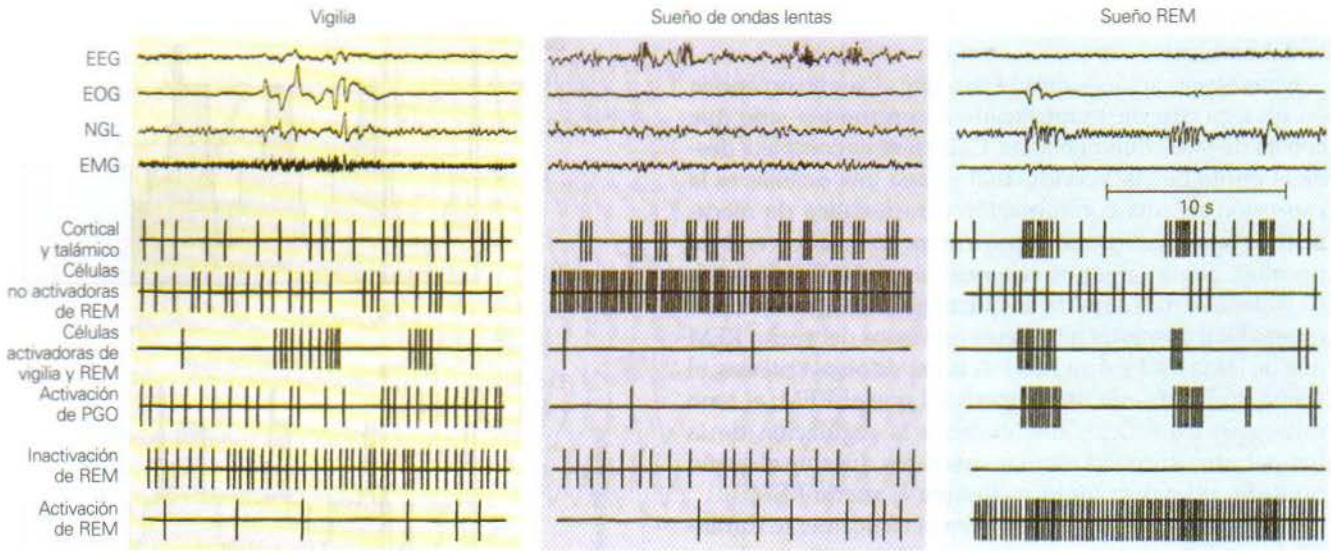


Figura 47-3. Los patrones de actividad de grupos esenciales de células durante la vigilia y el sueño de ondas lentas y REM se presentan en estas muestras de registro con electrodos en un gato. Cada **línea vertical** representa un potencial de acción. **EEG** = electroencefalograma sensitivomotor; **EMG** = electromiograma dorsal del cuello; **EOG** = movimiento ocular; **NGL** = electrodo del núcleo geniculado lateral que muestra la actividad de puntas ponto-geniculo-occipitales (**PGO**) durante el sueño REM.

Células corticales y talámicas. El ritmo de activación de las células corticales y talámicas aumenta ligeramente durante el sueño no REM y de nuevo en el sueño REM. Estas salvas están sincronizadas con ondas individuales del EEG (husos del sueño y ondas lentas.)

Células activadoras no de REM. Estas células están situadas en el hipotálamo anterior y la región prosencefálica basal y participan en la génesis del sueño no REM.

Células activadoras de REM y vigilia. Estas células predominan en la formación reticular del tronco encefálico y están activas tanto en la vigilia como en el sueño REM. Muchas excitan neuronas motoras; otras controlan en EEG.

Células activadoras de PGO. Estas células protuberanciales se activan en salvas de alta frecuencia antes de las ondas PGO registradas en el núcleo geniculado lateral.

Células inactivadoras de REM. Estas células comprenden células noradrenérgicas, adrenérgicas y serotoninérgicas del tronco encefálico y células histaminérgicas del prosencéfalo. La mayoría de las neuronas motoras esqueléticas tiene un patrón similar.

Células activadoras de REM. Estas células tienen su máxima actividad en el sueño REM y participan en diferentes aspectos de este estado.

las células histaminérgicas del hipotálamo posterior, así como las células del núcleo reticular pontino intermedio superior del mesencéfalo que median la excitación. Su actividad es máxima en el sueño no REM y están inactivas en la vigilia y en el sueño REM. Muchas células activas no en REM se activan por el calor, y por lo tanto pueden ser las mediadores de los efectos inductores del sueño de la temperatura elevada.

El sueño no REM es regulado por la interacción de mecanismos inductores del sueño y del despertar

El sueño no REM se caracteriza por husos y ondas lentas en el EEG producidos por potenciales sinápticos sincronizados en neuronas corticales. Estos potenciales sinápticos sincronizados se generan por la activación rítmica de neuronas talámicas de relevo que se proyectan hacia la corteza. La activación rítmica de las neuronas de relevo es un resultado de la acción de neuronas inhibidoras GABAérgicas en el núcleo reticular, un núcleo que forma un caparazón en torno al tálamo (Capítulo 45).

Las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular generan un nuevo tipo de potencial de acción que constituye un fenómeno esencial en la secuencia de corrientes de membrana que generan los husos del EEG. Las células reticulares permiten la entrada de calcio a través de unos canales de membrana sensibles al voltaje que *sólo* se abren cuando las células están hiperpolarizadas. Durante el pico de calcio las células producen una salva de potenciales de acción. Después del pico de calcio las corrientes de membrana devuelven a las células al estado hiperpolarizado, reiniciando el proceso. Este ciclo de entrada de calcio seguido de hiperpolarización tiene como consecuencia la activación rítmica. El GABA liberado por las neuronas reticulares hiperpolariza las neuronas talamocorticales, y esta hiperpolarización tiene como consecuencia un pico de calcio de bajo umbral, de rebote, en las células talamocorticales. La activación rítmica de las células talamocorticales (Fig. 47-3) produce potenciales

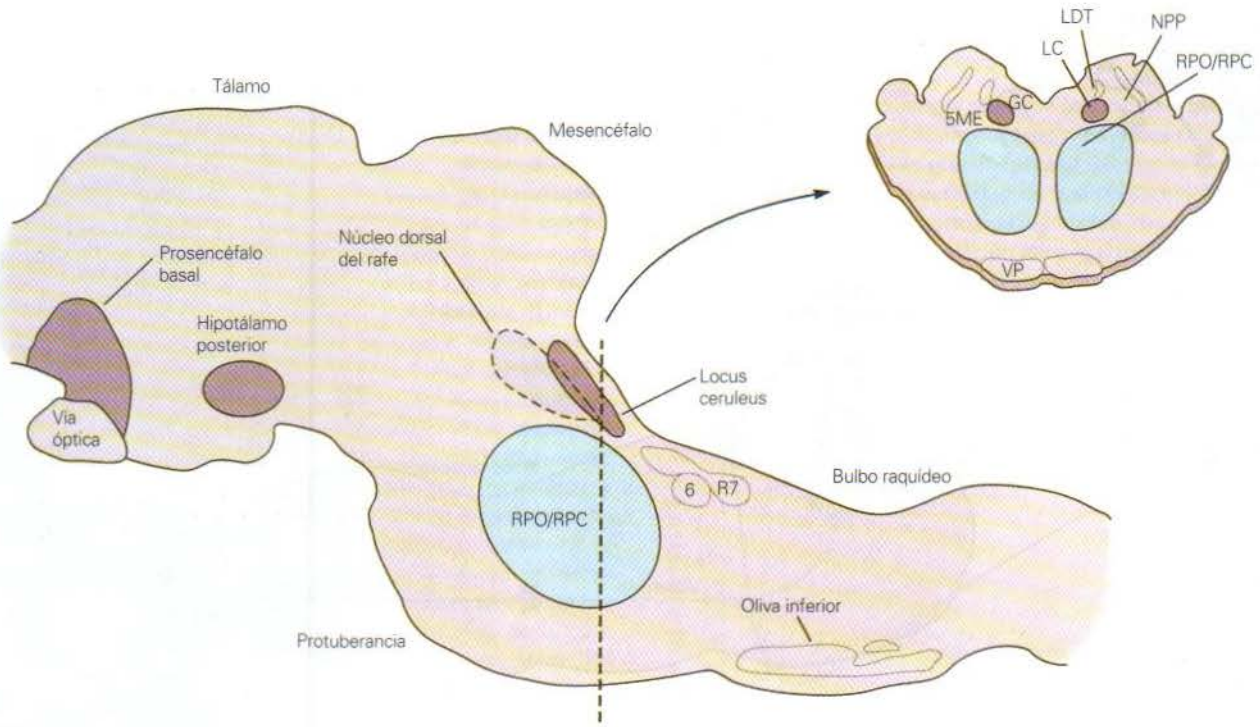


Figura 47-4. Se muestran en un corte sagital las principales regiones del tronco encefálico y el prosencéfalo que participan en el control del sueño. Los núcleos de la región protuberancial vitales para desencadenar el sueño REM se muestran en corte coronal a través del centro de la región (**parte superior derecha**). La estimulación de neuronas en el núcleo reticular pontino intermedio superior/inferior (**RPO/RPC** = *reticularis pontis oralis/caudalis*) produce diversas características del sueño REM. Dependiendo de su localización exacta y tamaño, las lesiones bilaterales de esta región bloquean el sueño REM o componentes del mismo. **GC** = sustancia gris central; **LC** = locus ceruleus; **LDT** = núcleo latero-dorsal del techo; **NPP** = núcleo pediculopontino; **VP** = vía piramidal; **R7** = rodilla del séptimo par craneal; **6** = núcleo del sexto par.

postsinápticos sincronizados que causan las ondas de los husos visibles en el EEG de sueño. La activación rítmica de las células talámicas y corticales ocluye la transmisión de la información sensitiva a través del tálamo y la corteza.

El sueño REM está regulado fundamentalmente por núcleos localizados en la unión del mesencéfalo y la protuberancia

Tanto durante el sueño REM como en la vigilia están bloqueados los husos y las ondas lentas del EEG. Durante el sueño REM existen también ondas PGO, atonía muscular y acción motora fásica. ¿Cómo se producen estos fenómenos?

Consideramos en primer lugar la reducción de voltaje del EEG, el fenómeno por el cual se bloquean los husos del EEG y ondas lentas. Un componente importante del sistema del despertar mesencefálico procede de neuronas colinérgicas en el mesencéfalo y en la protuberancia dorsal adyacente (Capítulo 45). Muchas de estas células colinérgicas y las células adyacentes tienen su máxima actividad durante la vigilia y el sueño REM, y su actividad contribuye al bloqueo de las ondas lentas en el EEG (Figura 47-3). La acetilcolina (ACh) y otros transmisores liberados por estas células despolarizan las neuronas inhibidoras GABAérgicas en el núcleo reticular. Esta despolarización impide la hiperpolarización que activa los canales de Ca^{2+} de bajo umbral, que a su vez inician la activación rítmica de las neuronas reticulares. En ausencia de la activación rítmica de las neuronas reticulares, las células de relevo talamocorticales sólo se activan de forma asincrónica, y es esta actividad asincrónica la que se traduce en el bajo voltaje del EEG característico de la vigilia y del sueño REM.

Otra maquinaria neuronal importante para el sueño REM reside en el *núcleo reticular pontino intermedio superior*, que se extiende desde la parte rostral de la protuberancia al mesencéfalo caudal (Fig. 47-4). La destrucción bilateral de este núcleo elimina el sueño REM durante períodos prolongados. Muchas de las neuronas de este núcleo cruciales para el sueño REM reciben aferencias de células colinérgicas situadas dorsal y lateralmente al mismo. La microinyección de carbacol, un agonista de la ACh, en el interior del núcleo desencadena períodos prolongados de sueño REM.

Tres clases de neuronas del núcleo reticular pontino intermedio superior tienen un interés especial. Las células activadoras de PGO se activan en salvas para iniciar puntas PGO en células del núcleo geniculado lateral. La destrucción de las células activadoras de PGO bloquea

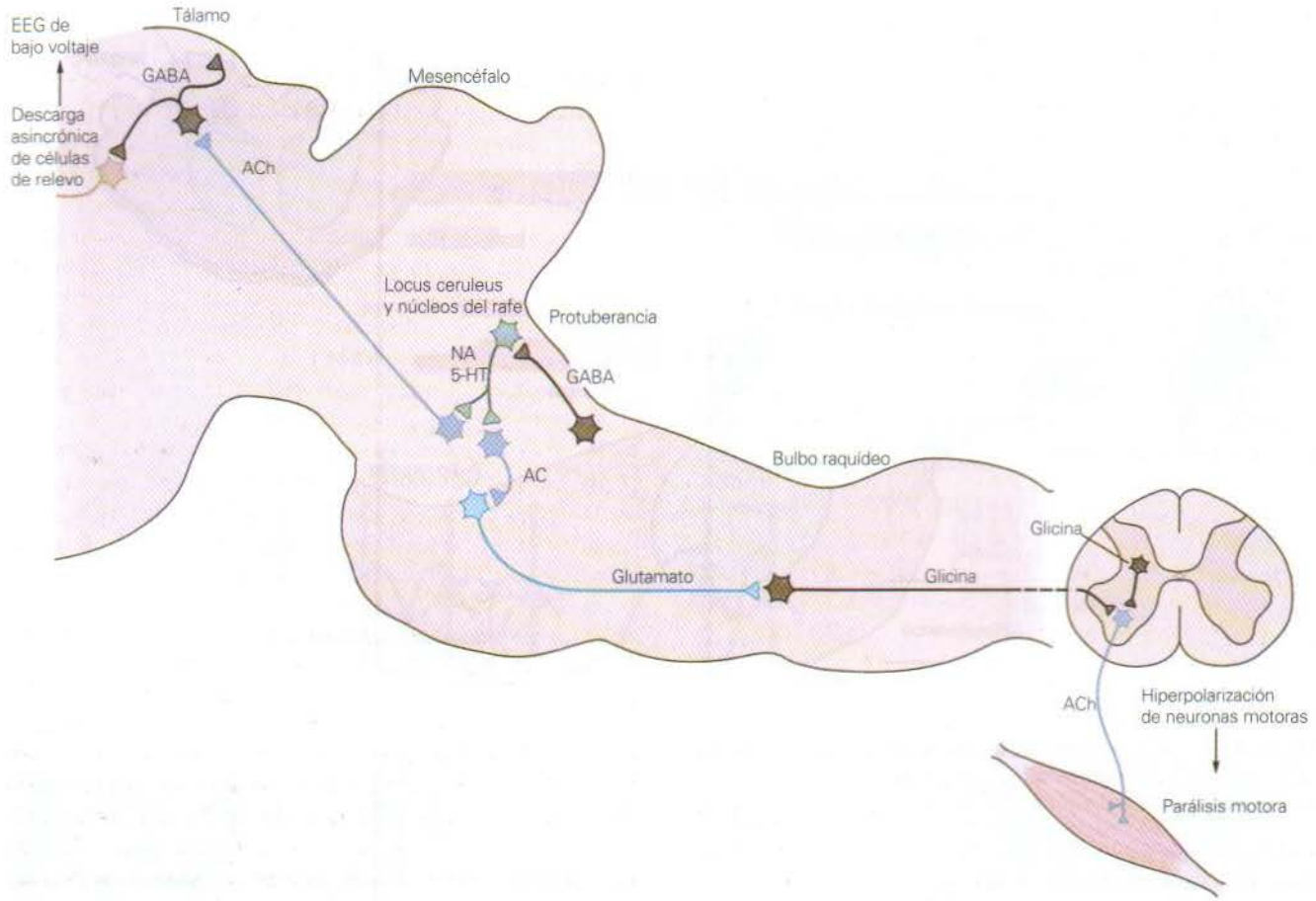


Figura 47-5. Modelo simplificado de las posibles conexiones entre grupos neuronales esenciales que controlan el sueño REM. Estos grupos neuronales se muestran en un corte sagital del tronco encefálico del gato.

Durante el sueño REM, estos grupos celulares provocan que se desconecte el tono muscular y que el electroencefalograma (EEG) de alto voltaje del sueño de ondas lentas sea reemplazado por el EEG de bajo voltaje del sueño REM. Un fenómeno esencial de este proceso es la activación de las neuronas GABAérgicas en la protuberancia. Se ignora la razón de la activación de estas células GABAérgicas. La activación del GABA provoca la inhibición de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas y la activación (o desinhibición) de neuronas colinérgicas de la protuberancia. El tono muscular es desconectado por un sistema descendente. Las neuronas colinérgicas de la protuberancia excitan las neuronas glutamatérgicas de la protuberancia. Las neuronas glutamatérgicas se proyectan hacia el bulbo raquídeo, donde terminan en interneuronas que liberan glicina sobre las neuronas motoras. Esta liberación de glicina hiperpolariza las neuronas motoras, produciendo la parálisis motora del sueño REM. La disminución de la liberación de serotonina y noradrenalina puede contribuir también a la reducción del tono motor disminuyendo la facilitación de las neuronas motoras.

Un sistema protuberancial de conexiones ascendentes provoca la reducción del voltaje del EEG durante el sueño REM. Algunas células colinérgicas y células no colinérgicas vecinas activadas durante el sueño REM se proyectan sobre las células GABAérgicas del tálamo. La liberación de acetilcolina por estas células bloquea el modo de activarse en salvas de estas neuronas. Es el modo de activación en salvas el que produce las ondas de alto voltaje en el EEG. **AC** = acetilcolina; **NE** = noradrenalina; **5-HT** = serotonina (5-hidroxitriptamina).

las puntas PGO pero no interfiere en otros aspectos del sueño REM. Por el contrario, la estimulación de esta zona produce puntas de PGO incluso en ausencia de sueño REM.

Las células activadoras de PGO están reguladas por células serotoninérgicas inactivadoras de REM de los núcleos del rafe del tronco encefálico. Se piensa que la activación de las células inactivadoras de REM durante la actividad de la vigilia (Fig. 47-3) hiperpolariza, y por lo tanto bloquea, las salvas de activación de las células activadoras de PGO. En la transición del sueño REM al no REM el cese de la actividad de las células inactivadoras de REM permite que las células PGO empiecen a activarse en salvas generando ondas PGO. Las neuronas noradrenérgicas del locus ceruleus y las neuronas histaminérgicas del hipotálamo posterior tienen un patrón de actividad similar al de las células serotoninérgicas inactivadoras de REM. El cese de la actividad de estos tres gru-

pos celulares podría contribuir a las alteraciones del tono autónomo, del EEG y del tono muscular del sueño REM.

Otra clase de células del núcleo reticular pontino intermedio superior, las células activadoras de vigilia-REM se activan durante la vigilia activa, así como durante el sueño REM (Fig. 47-3) y a frecuencias menores durante el sueño no REM. Algunas de estas células se proyectan a las motoneuronas de la médula espinal, y otras a las motoneuronas que impulsan los músculos oculares extrínsecos. La activación en salvas de estas neuronas durante la vigilia es la mediadora de movimientos de la cabeza, el cuello, las extremidades y los ojos. Su activación durante el sueño REM produce los movimientos oculares rápidos y las sacudidas musculares, venciendo la inhibición simultánea de las neuronas motoras.

La tercera clase de células del núcleo reticular pontino intermedio superior, las células activadoras de REM, muestran escasa o nula actividad durante la vigilia y el sueño no REM, pero mucha actividad en el sueño REM (Fig. 47-3). Aunque su número es escaso, desempeñan un papel crucial en el control del sueño REM. Un subtipo de estas células es GABAérgico y responsable de la inhibición de la actividad de las células serotoninérgicas y noradrenérgicas durante el sueño REM; otro subtipo, posiblemente glutamatérgico, es responsable de la pérdida de tono muscular durante el sueño REM.

El tono muscular desaparece durante el sueño REM porque las neuronas motoras están inhibidas activamente. Los circuitos que median la inhibición del tono muscular residen en la protuberancia y el bulbo. Una pequeña lesión en el núcleo reticular pontino intermedio superior, crucial para el sueño REM, libera la actividad motora durante el sueño REM. Los gatos con esta lesión tiene episodios normales de sueño no REM, pero cuando entran en el sueño REM levantan la cabeza, caminan y acometen diversas actividades motoras enérgicas. Se puede producir un síndrome similar por lesiones en el bulbo medial.

La supresión del tono muscular en el sueño REM está mediada por interconexiones entre varios tipos de neuronas activadoras de REM. Se cree que la actividad anormal de estas neuronas durante la vigilia provoca una disminución repentina del tono muscular (*cataplejía*), uno de los síntomas primarios de la narcolepsia. La excesiva actividad de estas neuronas durante el sueño puede contribuir al colapso de la vía respiratoria como resultado de una disminución del tono muscular (*apnea del sueño*). La insuficiente actividad de estas neuronas durante el sueño puede provocar la liberación de la actividad motora durante el sueño REM, en el transcurso de la cual se pueden exteriorizar los sueños (trastorno de comportamiento del sueño REM). En el próximo capítulo consideraremos con mayor detalle estos trastornos del sueño.

Las conexiones a las que se atribuye la mediación entre los grupos esenciales de neuronas que median el sueño REM se ilustran en la Figura 47-5.

Varias sustancias endógenas afectan al sueño

Durante casi un siglo los investigadores han buscado sustancias que se acumulen durante la vigilia y se metabolicen durante el sueño. La comprensión de la forma en que sustancias solubles pueden provocar somnolencia proporcionaría conocimientos importantes sobre la función del sueño, así como el desarrollo de potentes somníferos «naturales». Sin embargo, no goza de aceptación general ninguna sustancia endógena como causante del sueño. Entre las sustancias identificadas con propiedades hipnógenas figuran los muramil péptidos (un producto químico emparentado con sustancias que se hallan en las paredes celulares bacterianas), la interleucina 1 (una citocina que puede ser mediadora de los muramil péptidos, además de respuestas inmunitarias), la adenosina, el péptido δ inductor del sueño (una sustancia aislada de la sangre de conejos dormidos), la prostaglandina D_2 y una amida primaria de ácido graso de cadena larga, la *cis*-9,10 octadecenoamida.

La melatonina, una hormona sintetizada en el cerebro, estimula la vigilia cuando se administra a las ratas durante el día y tiene un poderoso efecto hipnótico en las aves. Los estudios en seres humanos no han demostrado un efecto hipnótico constante, aunque estudios recientes han indicado que puede tener valor en ancianos con déficit de melatonina y en el tratamiento del desfase horario de los vuelos transoceánicos. No está claro si es eficaz en el tratamiento del insomnio, a pesar de la extensa promoción popular como somnífero natural e inocuo.

Los períodos de sueño pueden variar a lo largo de la vida

En los seres humanos el sueño diario declina rápidamente desde un máximo de 17 a 18 horas al nacer a 10-12 horas a los 4 años de edad y después de forma más gradual a una duración bastante estable de 7-8.5 h a los 20 años de edad. El patrón inicial de la lactancia, que consiste en accesos de sueño de 3-4 horas alternando con breves tomas de alimento, es sustituido de forma gradual por un sueño más continuo. Para los 4 años de edad se consolida un período único continuo de sueño nocturno y a veces una siesta durante el día.

En el recién nacido, las fases REM constituyen aproximadamente el 50 % del sueño, pero estas fases REM son diferentes de las del adulto. La atonía es muy irregular, y se producen movimientos oculares rápidos y sacudidas musculares sobre un fondo de tono muscular bajo y un EEG relativamente indiferenciado. La proporción del sueño de fase REM disminuye rápidamente hasta los 4 años de edad aproximadamente, cuando se estabiliza cerca del nivel de los adultos jóvenes (20-25 %). A medida que aumenta la edad, el sueño REM disminuye gradualmente al 15-20 % (Fig. 47-2).

El EEG de ondas lentas de gran amplitud del período no REM no está presente al nacer. En los seres humanos estas ondas lentas aparecen en el transcurso del primer año de vida y sus amplitudes crecen mucho, alcanzando una meseta estable elevada entre los 3 y los 11 años de edad. Estas alteraciones del desarrollo del sueño están aceleradas en animales que maduran rápidamente. Por ejemplo, en las ratas se alcanza un patrón de sueño maduro a los 30 días del nacimiento. En los seres humanos la actividad de ondas lentas empieza a declinar durante la adolescencia y continúa disminuyendo el resto de la vida. Como los neonatos, muchas personas de más de 50 años de edad casi no presentan actividad EEG de gran amplitud (Fig. 47-2). También el sueño nocturno de las personas de edad avanzada tiende a estar interrumpido por numerosos despertares breves.

Existen variaciones filogenéticas en el sueño

Todos los mamíferos duermen, pero la duración y la forma del sueño (la proporción de las fases REM y no REM) varía mucho. El sueño diario oscila entre 4 y 5 horas en las jirafas y elefantes y 18 horas o más en los murciélagos, zarigüeyas y armadillos gigantes. Los mamíferos pequeños duermen generalmente más que los grandes. El porcentaje de sueño REM respecto al sueño total oscila entre el 10.5 % en cobayas y babuinos, y el 25 % o más en zarigüeyas, erizos, perros y jirafas. Los mamíferos que nacen inmaduros tienden a tener más sueño REM que los más precoces, tanto en la lactancia como en la edad adulta. La longitud del ciclo no REM-REM oscila entre 12 minutos o menos en musarañas, murciélagos, ratas y ratones y 30 minutos o más en seres humanos, cerdos, ganado vacuno y elefantes. El peso del cerebro guarda una correlación positiva con la longitud del ciclo, con independencia de la relación entre el peso del cerebro y el peso corporal.

Es probable que determinadas características del sueño hayan evolucionado como adaptaciones a la forma de vida de cada animal. Por ejemplo, varios mamíferos marinos muestran patrones de sueño no REM sólo en un hemisferio cerebral cada vez, aparentemente como una acomodación a la respiración. Si se despierta a un delfín cuando sólo un hemisferio duerme, este hemisferio presenta posteriormente un rebote de sueño, mientras que el otro no. Como los mamíferos, los pájaros muestran sueño REM y no REM, pero sus episodios de sueño son mucho más cortos; los episodios REM pueden durar sólo unos segundos. La atonía muscular durante la fase REM es rara, y son más frecuentes los episodios de sueño no REM sólo en un hemisferio. Los órdenes inferiores presentan períodos inactivos similares al sueño desde el punto de vista de la conducta; no está claro si estos períodos son antecesores del sueño de los mamíferos o son simplemente formas de reposo específicas de especie.

Las diferencias filogenéticas sugieren que el sueño está en gran medida sometido a control genético. Esta idea viene apoyada por estudios de laboratorio que muestran correlaciones significativas entre el tiempo total de sueño y la proporción del sueño REM en gemelos univitelinos, pero no en dicigóticos. Además, se ha demostrado dentro de las especies el carácter hereditario de patrones de sueño. Las cepas endogámicas de ratones muestran diferencias en el tiempo total de sueño, el sueño REM y los ritmos circadianos, y los estudios de entrecruzamiento con ratones indican que cada una de estas características del sueño se hereda de forma independiente.

Todavía se desconocen las funciones del sueño y la ensoñación

Se han propuesto diversas teorías sobre la función del sueño

Es probable que el sueño sea funcionalmente importante porque ha persistido a lo largo de toda la evolución de los mamíferos y aves (y quizá está presente también en formas inferiores). Su importancia viene también indicada por el rebote del sueño tras la privación total del mismo y el rebote de sueño de ondas lentas o del sueño REM tras la privación selectiva de estos períodos, así como por las alteraciones funcionales tras la falta de sueño. Las ratas privadas de sueño durante 2-3 semanas mueren. Las ratas privadas sólo de sueño REM sobreviven el doble de ese tiempo. A pesar de estas consideraciones, no existe acuerdo respecto a la causa de la importancia del sueño. Se han propuesto varias ideas, pero todas ellas han sido cuestionadas por pruebas de lo contrario, o se ha demostrado que su aplicación general es limitada.

Conservación de la energía metabólica

La idea de que el sueño conserva energía viene apoyada por el hecho de que los seres humanos y los animales de laboratorio aumentan la toma de alimentos durante la privación de sueño. Sin embargo, el metabolismo es sólo un 15 % menor que durante una vigilia tranquila; la pérdida de energía de una noche sin dormir se podría compensar con sólo una pequeña toma de alimentos. La idea de que el sueño fuerza el reposo corporal viene apoyada por el hecho de que los mamíferos pequeños tienden a ser los que más duermen. Estos animales tienen grandes necesidades energéticas para la termorregulación y la locomoción, pero sus reservas de energía son pequeñas. Sin embargo, es posible el reposo durante la vigilia. ¿Por qué sufrir una forma de reposo que trastorna la vigilancia? Sin embargo, el reposo sin dormir nos deja soñolientos. Como nos sentimos frescos después de dormir, la idea de que el sueño es reparador es atractiva desde el punto de vista intuitivo, pero no se ha identificado qué es lo que se repara durante el sueño.

Cognición

Los seres humanos presentan pocas o ninguna alteración fisiológica tras varios días de privación de sueño, pero sí muestran disminución del rendimiento intelectual. Por lo tanto, se ha propuesto que el sueño sirve a funciones mentales superiores. Sin embargo, el déficit de rendimiento podría deberse a la presión homeostática para dormir y no a un trastorno de la capacidad intelectual. La mayoría de los déficit se puede corregir con una motivación intensa o fármacos analépticos.

Termorregulación

Existen indicios sólidos de que el sueño tiene funciones termorreguladoras. La temperatura corporal y cerebral suele estar reducida durante el sueño. El calentamiento del hipotálamo induce sueño en animales, y el calentamiento del cuerpo antes de dormir aumenta el sueño de ondas lentas posterior en los seres humanos. Las ratas privadas crónicamente de sueño muestran preferencia por una temperatura ambiente de 10 °C o más. Por otra parte, las ratas privadas de sueño durante dos semanas experimentan una disminución considerable de la temperatura corporal a pesar de una duplicación del metabolismo, lo que sugiere que el sueño puede desempeñar también un papel en la retención de calor.

Maduración nerviosa y salud mental

La idea de que el sueño REM ayuda a la maduración nerviosa encuentra un sólido apoyo en la asociación entre sueño REM e inmadurez al nacer, tanto en diferentes especies como dentro de cada especie. ¿Pero por qué persistiría después el sueño REM, con rebote después de su privación selectiva, en los adultos? Los primeros informes esporádicos sobre las alteraciones de la conducta tras privación del sueño REM sugirieron que el sueño REM es importante para la salud mental, pero ninguno de los estudios controlados realizados ha demostrado que la salud mental se trastorne como consecuencia de privación del sueño REM. De hecho, los pacientes gravemente deprimidos mejoran después de una privación prolongada del sueño REM.

Algunos informes indican que el sueño REM facilita el aprendizaje o la memoria, pero los efectos sobre el aprendizaje o la memoria de la privación de sueño REM no siempre han sido muy potentes o constantes. De hecho, se puede producir aprendizaje sin dormir. El hecho de que el sueño REM surja a continuación del sueño no REM indica que el sueño REM compensa la inactivación cerebral o el descenso de la temperatura del sueño no REM. Sin embargo, incluso cuando la privación selectiva de sueño REM va seguida de vigilia (con su activación mental e incremento de la temperatura) se produce más tarde un aumento compensador del sueño REM.

A la luz de las muchas ideas respecto a la función del sueño, puede ser que éste posea muchas funciones. Otra posibilidad es que sirva a una función celular sencilla, aún sin identificar, que resulte importante para diversos procesos: procesos de maduración en los jóvenes, regulación de la temperatura en los animales pequeños y procesos cognitivos en seres humanos adultos.

La investigación moderna ha aumentado nuestros conocimientos sobre los sueños

Cuando Kleitman, Aserinsky y Dement estudiaron las fases REM y no REM del sueño estudiaron también la relación de cada fase con la ensoñación. Despertaban a los sujetos durante el sueño REM y no REM y les pedían que describieran cualquier sueño que estuvieran teniendo. La probabilidad de recordar sueños era mucho mayor cuando se despertaba a los sujetos del sueño REM (74 % de los despertares o más) que en el sueño no REM (menos del 10 % de los despertares). El predominio del sueño REM llevó a la creencia de que se sueña exclusivamente durante el sueño REM (se despreciaban las descripciones de sueño en no REM como recuerdos del sueño REM anterior). Se creía de forma generalizada que pronto sería descubierta la base fisiológica del ensueño. Esta expectativa no se ha cumplido todavía.

Aunque el sueño REM es la fase de la que se obtienen sueños de forma más fiable, no es necesario el sueño REM para soñar. En casi todas las series más recientes la frecuencia de recordar sueños después del sueño no REM es mayor que en estudios anteriores (hasta del 70 % en algunos estudios). Muchas de las descripciones de sueños se obtienen al despertar al sujeto del sueño no REM antes de la primera fase REM de la noche; estas descripciones de sueños no representan el recuerdo de períodos REM acaecidos en fases anteriores en la noche. De hecho, se han obtenido descripciones de sueños en sujetos al inicio del sueño, y en sujetos tumbados tranquilamente y despiertos en una habitación oscurecida.

Las descripciones de sueños no REM tienden a ser más cortas, menos vívidas, menos cargadas de emociones y más coherentes que las de sueños en fase REM. Pero no existen diferencias cualitativas entre las descripciones REM y no REM de la misma duración.

El sueño REM no es suficiente para soñar; los sueños varían según las capacidades cognitivas y los estadios de sueño. Incluso aunque los niños tienen un sueño REM abundante, rara vez describen sueños organizados temáticamente antes de los 7-9 años; la aparición de sueños organizados se correlaciona con el desarrollo de destrezas visuoespaciales. La ensoñación puede estar ausente en pacientes con lesiones neurológicas que, sin embargo, poseen sueño REM.

De acuerdo con Sigmund Freud, los sueños son manifestaciones disfrazadas de deseos poderosos, inaceptables e inconscientes. Buena parte del ímpetu de la mo-

derna investigación sobre los sueños fue motivada por el interés por la interpretación psicoanalítica del contenido de los sueños. Aunque la investigación moderna ha identificado las fases del sueño donde es probable que ocurran sueños —y de este modo ha facilitado el recuerdo reciente de sueños— carece de procedimientos especiales para descubrir significados ocultos y, por lo tanto, su contribución a identificar determinantes inconscientes de los sueños ha sido escasa. Tampoco ha tenido mucho éxito en especificar otras fuentes del contenido de los sueños. Sin embargo, ha demostrado que el contenido de los sueños no está muy influido por estímulos ambientales durante el sueño. Incluso en las ocasiones relativamente infrecuentes en que estímulos externos se incorporan a los sueños, parecen ser secundarios en la narración del sueño. En un estudio se mantuvieron los párpados abiertos con cinta adhesiva y se presentaron a los sujetos diversos objetos durante el sueño REM. Ninguno de los objetos aparecía en la narración posterior de los sueños REM.

La estimulación general de un sistema homeostático u otro tampoco tiene un efecto constante sobre el contenido de los sueños. Por ejemplo, restringir la toma de líquidos durante 24 horas no induce de forma sistemática la aparición de sed en el relato de los sueños, y sólo un tercio de los relatos de sueños después de la restricción hídrica contiene alguna referencia a beber. Aunque se producen erecciones penianas completas o parciales en el 80-95 % de los períodos REM, sólo el 12 % de los sueños de los varones son de contenido manifiestamente sexual. Además, los pacientes con secciones medulares completas que impiden sensaciones genitales describen sueños con imaginería orgásmica. Incluso las experiencias que preceden de forma inmediata no parecen afectar sistemáticamente a nuestros sueños. Por ejemplo, la visión de películas violentas no produce de forma fiable sueños violentos, ni las películas pornográficas aumentan sustancialmente los sueños sexuales.

Aunque la investigación moderna sobre el sueño ha contribuido relativamente poco a descubrir significados ocultos de los sueños, ha aumentado mucho la información empírica sobre la fenomenología y las correlaciones de los sueños recogiendo de forma sistemática descripciones detalladas de los sueños en el laboratorio. Los sueños no son mezcolanzas caleidoscópicas de fragmentos visuales, sino que están organizados desde el punto de vista temático y perceptivo. La vieja concepción de que los sueños ocurren en un instante no es congruente con la correlación entre la duración del período REM, la longitud de la descripción del sueño, y el tiempo que los sujetos tardan realmente en volver a representar la experiencia de un sueño después de haber sido despertados. Aunque puede haber hilos de contenido específico o de preocupaciones personales en varios períodos diferenciados de ensueño en el transcurso de una sola noche, los sueños no parecen capítulos sucesivos de un libro, sino historias cortas independientes.

El funcionamiento mental de los sueños y la vigilia son similares en varios aspectos. La mayoría de los sueños recogidos a lo largo de una noche son bastante corrientes. Los sueños poseen una reputación inmerecida de ser extremadamente extraños porque nuestro recuerdo espontáneo de los mismos se suele limitar a los sueños más largos y excitantes, que se suelen producir antes de despertarnos por la mañana. En general, el estado de ánimo, la ansiedad, el grado de imaginación y la expresividad de los sueños de una persona guardan una correlación positiva con esos mismos rasgos en su experiencia consciente. Excepto cierta menor claridad de los detalles de fondo y saturación de los colores, la imaginería visual de los sueños es similar a la de la vigilia. Al igual que la imaginería visual de la vigilia, la mayoría de los sueños son en color; el misterio es la razón por la cual el 20-30 % de los sueños son acromáticos.

Quizá la mayor diferencia entre la ensoñación y la vigilia ordinaria es que sólo somos capaces de diferenciar entre las imágenes reales y las imaginadas cuando estamos despiertos. A excepción de los pocos sueños lúcidos relativamente raros en los que sabemos que estamos soñando, *todas* las imágenes de los sueños parecen reales en ese momento. A pesar de llevar toda la vida diferenciando sueños y realidad, sólo podemos discriminarlos cuando estamos despiertos. La identificación de los sustratos nerviosos responsables de la reflexión crítica durante la vigilia, que no funciona cuando estamos despiertos, constituye un reto importante para la investigación del sueño y la ensoñación.

Resumen

El ritmo circadiano del sueño está controlado por el núcleo supraquiasmático del hipotálamo. El sueño no REM se genera por la interacción de neuronas situadas en el prosencéfalo basal y en el bulbo con neuronas mesencefálicas y diencefálicas. El sueño REM se genera por la interacción de neuronas del mesencéfalo caudal con neuronas del bulbo y el prosencéfalo. Por lo tanto, el sueño es generado de forma activa por la interacción de varias poblaciones de neuronas que emplean diferentes neurotransmisores.

El sueño cumple funciones diversas, como lo demuestra su persistencia ubicua en diferentes ambientes y a través de toda la evolución, el rebote de sueño después de su pérdida y los trastornos funcionales (hasta el punto de la muerte) que produce su privación. Sin embargo ninguna teoría del sueño ha sido capaz de integrar de forma unificada el rico acervo de datos disponibles sobre él.

El descubrimiento de una relación entre el sueño REM y la ensoñación ha dado un impulso importante a la moderna investigación sobre el sueño. Sin embargo, sabemos ahora que no es necesario el sueño REM para soñar, y que se pueden desencadenar experiencias análogas a los sueños durante la vigilia tranquila. El sueño REM

tampoco es suficiente para soñar, porque es necesaria la integridad de ciertas funciones cognitivas.

No obstante, es el sueño REM el estado a partir del cual se recuperan de forma más fiable sueños largos y vívidos. El resultado es que los estudios del sueño REM han incrementado mucho los conocimientos sobre el número de sueños por noche y sus características temporales y perceptivas, determinantes de los estímulos y rasgos cognitivos. Las fuentes del contenido específico de los sueños y la comprensión de por qué no nos damos cuenta de que estamos soñando mientras lo hacemos siguen siendo un misterio.

Allan Rechtschaffen
Jerome Siegel

Lecturas seleccionadas

Anch AM, Browman CP, Mitler MM, Walsh JK. 1988. *Sleep: A Scientific Perspective.* Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.

Antrobus JS, Bertini M (eds). 1992. The *Neuropsychology of Sleep and Dreaming.* Hillsdale, NJ: Erlbaum.

Carskadon MA, Rechtschaffen A, Richardson G, Roth T, Siegel J (eds). 1993. *Encyclopedia of Sleep and Dreaming.* New York: Macmillan.

Cavallero C, Foulkes D (eds). 1993. *Dreaming as Cognition.* London: Harvester Wheatsheaf.

Horne J. 1988. *Why We Sleep: The Functions of Sleep in Humans and Other Mammals.* New York: Oxford Univ. Press.

Klein DC, Moore RY, Reppert SM (eds). 1991. *Supvachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock.* New York: Oxford Univ. Press.

Kleitman N. 1963. *Sleep and Wakefulness.* Chicago: Univ. Chicago Press.

Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). 1994. *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed. Philadelphia: Saunders.

Rechtschaffen A. 1973. The psychophysiology of mental activity during sleep. In: FJ McGuigan, RS Schoonover (eds). *The Psychophysiology of Thinking,* pp. 153-205. New York: Academic.

Rechtschaffen A. 1978. The single-mindedness and isolation of dreams. Sleep 1:97-109.

Rechtschaffen A. 1998. Current perspectives on the function of sleep. Perspect Biol Med 41:359-390.

Siegel JM. 1994. Brainstem mechanisms generating REM sleep. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 125-144. Philadelphia: Saunders.

Steriade M, McCarley RW. 1990. *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep.* New York: Plenum.

Zepelin H. 1983. A life span perspective on sleep. In: A Mayes (ed). *Sleep Mechanisms and Functions in Humans and Animals: An Evolutionary Perspective,* pp. 126-160. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Referencias

Aserinsky E, Kleitman N. 1953. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. Science 118:273-274.

Baghdoyan HA, Mallios J, Duckrow RB, Mash DC. 1994. Localization of muscarinic receptor subtypes in brain stem areas regulating sleep. Neuroreport 5:1631-1634.

Bard P, Macht MB. 1958. The behavior of chronically decerebrate cats. In: GEW Wolstenholme, CM O'Conner (eds). *Neurological Basis of Behavior,* pp. 55-75. London: Churchill.

Dement W, Wolpert EA. 1958. The relation of eye movements, body motility, and external stimuli to dream content. J Exper Psychol 55:543-553.

Foulkes WD. 1982. *Children's Dreams: Longitudinal Studies.* New York: Wiley-Interscience.

Freud S. 1953 (1900). *The Interpretation of Dreams.* James Strachey (trans). London: Hogarth.

Haimov I, Lavie P, Laudon M, Herer P, Vigder C, Zisapel N. 1995. Melatonin replacement therapy of elderly insomniacs. Sleep 18:598-603.

Hobson JA, McCarley RW. 1977. The brain as a dream state generator: an activation-synthesis hypothesis of the dream process. Am J Psychiatry 134:1335-1348.

Jouvet M. 1967. Neurophysiology of the states of sleep. Physiol Rev 47: 117-177.

Luebke JJ, Greene RW, Semba K, Kamondi A, McCarley RW, Reiner PB. 1992. Serotonin hyperpolarizes cholinergic low-threshold burst neurons in the rat laterodorsal tegmental nucleus in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 89:743-747.

Moruzzi G, Magoun HW. 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1:455-473.

Nitz D, Siegel JM. 1997. GABA release in the dorsal raphe nucleus: role in the control of REM sleep. Am J Physiol 273:R451-R455.

Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. 1990. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. Science 247:975-978.

Rechtschaffen A, Bergmann BM. 1995. Sleep deprivation in the rat by the disk-over-water method. Behav Brain Res 69:55-63.

Rechtschaffen A, Kales A. 1968. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System and Sleep Stages of Human Subjects.* Los Angeles: University of California Brain Information Service.

Schenkel E, Siegel JM. 1989. REM sleep without atonia after lesions of the medial medulla. Neurosci Lett 98:159-165.

Shouse MN, Siegel JM. 1992. Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. Brain Res 571:50-63.

Siegel JM, Nienhuis R, Fahringer HM, Paul R, Shiromani P, Dement WC, Mignot E, Chiu C. 1991. Neuronal activity in narcolepsy: identification of cataplexy related cells in the medial medulla. Science 252:1315-1318.

Solms M. 1996. *The Neuropsychology of Dreams: A Clinico-Anatomical Study.* Mahwah, NJ: Erlbaum.

Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. 1993. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. Science 262:679-685.

48

Trastornos del sueño y de la vigilia

Diversas enfermedades médicas se acompañan de somnolencia excesiva

- La somnolencia diurna persistente es el síntoma más destacado de la narcolepsia
- En el síndrome de la apnea obstructiva del sueño está afectada la respiración
- El síndrome de sueño insuficiente crónico refleja el fracaso para lograr un sueño reparador

El insomnio puede ser transitorio o persistente

- El insomnio es la molestia más frecuente de todos los problemas relacionados con el sueño y la vigilia
- La distorsión del ritmo circadiano provoca insomnio
- El trastorno del movimiento periódico de las extremidades es una enfermedad primaria del sueño

Las parasomnias son trastornos del despertar del sueño no REM y REM

- El trastorno de comportamiento del sueño REM provoca sueños violentos
- El despertar repentino del sueño no REM provoca diversos comportamientos disfuncionales

Resumen

COMO HEMOS VISTO EN EL capítulo precedente, el sueño es un estado inducido activamente y diferente de la vigilia. Los trastornos del sueño obedecen a diversas causas. Algunos representan una exacerbación de un trastorno médico y otros son trastornos primarios del sueño. En este capítulo describiremos los principales trastornos del sueño en el contexto de los mecanismos nerviosos del sueño y de la vigilia.

En primer lugar, analizaremos las consecuencias generales de los trastornos del sueño y luego consideraremos algunos de ellos en particular. Estos trastornos pueden clasificarse según el síntoma principal del enfermo: somnolencia excesiva (dificultad para mantener la vigilia), dificultad para iniciar y mantener el sueño (insomnio) o dificultades en relación con la activación cortical desde un estado de sueño.

Existe una diferencia sorprendente en la incidencia del insomnio en comparación con la de la somnolencia excesiva. Un gran número de personas, aproximadamente el 15 %, padece insomnio crónico, pero sólo alrededor del 2 % sufre somnolencia excesiva. Sin embargo, son más las personas que solicitan ayuda médica por somnolencia excesiva que las que lo hacen por insomnio u otros trastornos del sueño, porque la somnolencia excesiva perturba mucho más la vida que el insomnio. Casi la mitad de las personas que piden ayuda médica por somnolencia excesiva han sufrido accidentes de tráfico. Más de la mitad han tenido accidentes laborales, de los cuales algunos han puesto en peligro su vida. Como consecuencia de la somnolencia, muchos han perdido su empleo, y otros sufren muchos trastornos en su vida familiar. Sin embargo, el insomnio no es ni mucho menos inocuo. Entre las personas que se quejan de insomnio crónico la frecuencia de accidentes de automóvil como consecuencia de la somnolencia diurna duplica a la de quienes no lo padecen o lo sufren de forma ocasional.

Tanto el insomnio como la somnolencia excesiva son molestias, son síntomas. Como muchos síntomas, el insomnio o la somnolencia pueden obedecer a cierto número de trastornos diferentes, o a combinaciones de ellos. La evaluación de los trastornos del sueño empieza por analizar los hábitos de sueño del paciente —la cantidad y horario del sueño— y el empleo de drogas y fármacos, porque algunos pueden alterar el sueño o el grado de alerta en la vigilia.

Las alteraciones del sueño se observan con frecuencia en la depresión, siendo frecuente el despertar precoz. Curiosamente, la privación de sueño alivia transitoriamente los síntomas psicológicos. Por lo tanto, mantener a

Cuadro 48-1. Medidas electrofisiológicas empleadas en los registros clínicos polisomnográficos

Documentar los estados del sueño
Electrooculograma izquierdo
Electrooculograma derecho
Electromiograma (músculo submentoniano)
Electroencefalograma (derivaciones C3/A2 o C4/A1)
Documentar las arritmias cardíacas
Electrocardiograma (derivación V5)
Identificar los movimientos periódicos de las piernas
Electromiograma (músculo tibial)
Documentar apnea e hipopnea con la desaturación asociada
Flujo aéreo nasal/bucal (termistor)
Movimiento torácico (cinta detectora de distensión)
SaO_2 (desaturación de oxígeno por oximetría)

un paciente deprimido sin dormir durante una o dos noches (lo que sólo debe hacerse en un entorno hospitalario) va seguido de un día sin síntomas. Sin embargo, éstos reaparecen cuando el paciente reinicia el patrón de sueño regular.

Los métodos electrofisiológicos que se emplean para documentar el sueño se han descrito en el capítulo anterior. Una forma de monitorización fisiológica adicional, la *polisomnografía clínica*, ayuda a identificar los diversos trastornos del sueño y sus consecuencias (Cuadro 48-1).

Diversas enfermedades médicas se acompañan de somnolencia excesiva

Cierto número de enfermedades se pueden acompañar de somnolencia diurna excesiva. Los trastornos primarios del sueño como la apnea (cese de la respiración durante más de 10 segundos) y el movimiento periódico de las extremidades (generalmente las piernas, durante 0.5 a 5 segundos) pueden provocar somnolencia diurna excesiva si son frecuentes. El sueño irregular o insuficiente también puede causar somnolencia diurna excesiva. El síndrome de la apnea obstructiva del sueño es la queja principal en los centros de patología del sueño; el siguiente en frecuencia es la narcolepsia. Estos dos trastornos son también los más interesantes desde el punto de vista científico.

La somnolencia diurna persistente es el síntoma más destacado de la narcolepsia

La narcolepsia es un trastorno primario del sueño que afecta a entre 25 y 40 personas por 100 000 en los Estados Unidos. Su síntoma más llamativo es la somnolencia excesiva. Este trastorno fue identificado por primera vez en 1880 por Jean-Baptiste Gelineau, quien describió un trastorno de episodios cortos de sueño irresistible y recurrente, acompañado de *cataplejía* (una disminución aguda reversible del tono muscular, desencadenada por emociones fuertes, a menudo cólera o risa).

En la década de los años 50 se definió el *síndrome narcoléptico* como compuesto por cuatro síntomas: 1) somnolencia diurna, 2) cataplejía, 3) parálisis del sueño, y 4) alucinaciones hipnagógicas. Poco después del descubrimiento del sueño de movimientos oculares rápidos (sueño REM) se observó que los pacientes con narcolepsia inician el sueño en fase REM, mientras que normalmente el sueño comienza por sueño no REM, como vimos en el capítulo anterior. En la actualidad se considera un signo patognomónico de narcolepsia el inicio del sueño con un período REM (Fig. 48-1).

La somnolencia diurna persistente de la narcolepsia provoca debilidad. El sueño irrumpe en la vigilia tanto durante actividades físicas como sedentarias. Estos episodios no deseados de sueño se repiten a lo largo de todo el día, durando desde unos minutos hasta una hora. Los pacientes dicen encontrarse frescos al despertar de estos breves episodios. Entre los episodios existe un período refractario que se prolonga varias horas. Es frecuente que los pacientes con narcolepsia describan bajo rendimiento laboral, lapsus de memoria y automatismos de la conducta. La somnolencia excesiva suele ser el primer síntoma que se desarrolla en la narcolepsia, generalmente entre los 15 y los 25 años de edad.

Aunque el signo esencial de la narcolepsia es la instauración del sueño en una fase REM, su síntoma principal es la cataplejía, la pérdida reversible del tono muscular. El ataque de cataplejía, o la *parálisis del sueño*, puede afectar a todos los músculos esqueléticos o solamente a grupos aislados. Es capaz de provocar un colapso total, una leve flexión de rodillas, o sólo la caída de la mandíbula. Los accesos suelen ser de corta duración y no afectan a la consciencia ni a la memoria. No obstante, existe cierto desacuerdo respecto a si la cataplejía es parte inherente de la narcolepsia y si es imprescindible su presencia para establecer el diagnóstico. No en todos los pacientes que presentan los demás signos y síntomas de narcolepsia existe cataplejía, mientras que algunos pacientes con narcolepsia experimentan sólo cataplejía.

La parálisis de sueño se produce en los casos típicos en el momento en que los pacientes con narcolepsia se duermen o se despiertan. En estas transiciones entre el sueño y la vigilia se encuentran incapaces de moverse o hablar, incluso si se les despierta. Son conscientes de la parálisis y pueden recordar la experiencia posteriormente. La *parálisis del inicio del sueño* con frecuencia se acompaña de alucinaciones visuales, pero es relativamente rara en la población general. La *parálisis del final del sueño* se produce al despertarse del sueño REM y es frecuente. No todos los pacientes con narcolepsia experimentan parálisis o alucinaciones hipnagógicas. Cuando se producen, estos

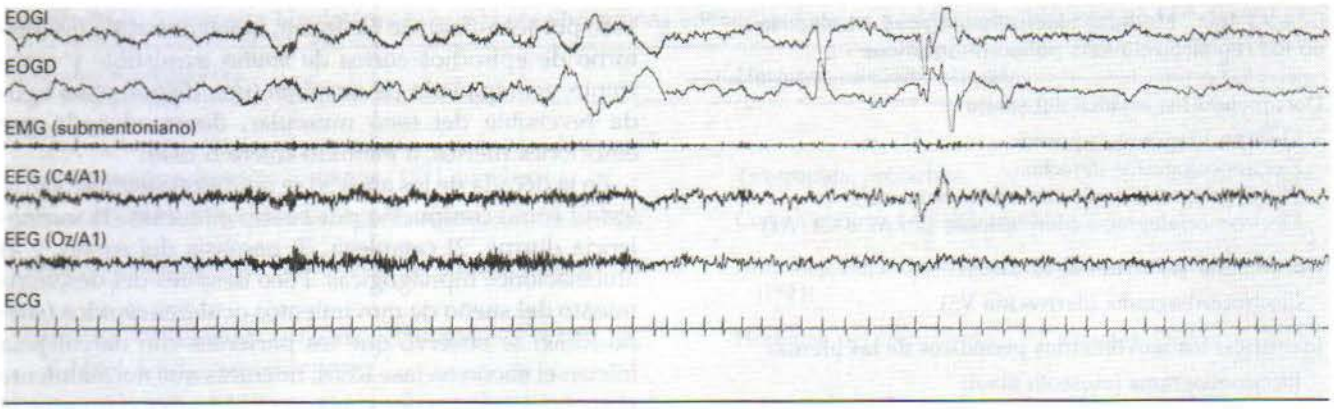


Figura 48-1. Muestra de un minuto en un registro polisomnográfico que recoge un período de movimientos oculares rápidos al inicio del sueño (MORIS). Los MORIS se consideran el signo patognomónico de la narcolepsia. La parte **izquierda** de los trazados muestra movimientos oculares de balanceo en los electrooculogramas izquierdo y derecho (**EOGI** y **EOGD**), cierta actividad electromiográfica submentoniana (**EMG**) y actividad electroencefalográfica (**EEG**) rápida y de bajo voltaje con salvas de ondas alfa (8-12 Hz) de las derivaciones central (**C4/A1**) y occipital (**Oz/A1**). Éstas son las características de la vigilia tranquila con los ojos cerrados. El **centro** de los trazados muestra una pérdida de la actividad submentoniana (es decir, la atonía del sueño REM), y la aparición de movimientos oculares rápidos (REM) en los trazados del EOGI y EOGD, así como una lentificación de la actividad del EEG con ondas en forma de dientes de sierra. Éstas son las características del sueño REM.

síntomas se suelen desarrollar después de la instauración del síntoma fundamental, la somnolencia excesiva.

Los síntomas clínicos de cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas son manifestaciones patológicos del sueño REM. De hecho, la cataplejía parece ser similar desde el punto de vista neurofisiológico a la atonía del sueño REM, sin sueño REM. Como hemos visto en el Capítulo 47, el bulbo y la protuberancia poseen un sistema que suprime activamente el tono muscular esquelético durante el sueño REM. La atonía del sueño REM se produce por inhibición de las motoneuronas medulares, probablemente por interneuronas inhibidoras glicinérgicas de la médula espinal. La pérdida de tono muscular sin inducción completa de sueño REM puede desencadenarse de forma experimental en gatos inyectando agonistas colinérgicos y glutamatérgicos en el tronco encefálico, la protuberancia y el bulbo. La cataplejía parece similar neurofisiológicamente a esta atonía, sin sueño REM. En los pacientes con narcolepsia, los sistemas nerviosos que producen normalmente el despertar parecen funcionar incorrectamente durante la vigilia; en lugar de producir el despertar, desencadenan atonía sin las restantes características del sueño REM.

Otro hallazgo de la narcolepsia es la somnolencia excesiva en la *prueba múltiple de latencia del sueño*, una prueba normalizada de la somnolencia en la que se pone a prueba de forma repetida la latencia hasta el inicio del sueño (Fig. 48-2). Con independencia del momento del día, los pacientes con narcolepsia caen dormidos en 2-3 minutos, mientras que los sujetos normales tardan 10-15 minutos en dormirse y muestran un ritmo circadiano en su latencia del sueño. En estas pruebas de latencia es raro que las personas normales se duerman empezando por una fase REM, mientras que es típico que los narcolépticos lo hagan. En los sujetos normales sanos la latencia REM está acortada después de haber tomado fármacos o drogas que suprimen la fase REM o si se les despierta cada vez que se produce la fase REM. La disminución de la latencia REM es una indicación de la presión REM. Sin embargo, en la narcolepsia el hecho de que el sueño empiece en fase REM no indica presión REM, puesto que no se producen los restantes signos típicos (aumento del porcentaje de sueño REM y movimientos oculares rápidos). De hecho, en los pacientes con narcolepsia, cuando el sueño no empieza por sueño REM la latencia REM es normal. Sin embargo, su sueño nocturno a menudo está trastornado, con despertares frecuentes y breves excitaciones asociadas a apneas y movimientos de las piernas.

Desde hace mucho tiempo se sabía que existía una incidencia familiar en la narcolepsia, con una estrecha asociación, quizá de hasta el 90 %, a un antígeno de clase II del complejo principal de histocompatibilidad situado en el cromosoma 6, en el locus HLA-DR2 o HLA-DQW1[1]. Esta íntima asociación genética sugiere la existencia de una base genética de la predisposición a la narcolepsia. No se sabe qué factores ambientales inducen la expresión de la narcolepsia, o si el síndrome es de origen poligénico. El HLA-DR2 se asocia también a enfermedades autoinmunitarias como la esclerosis múltiple o la artritis reumatoide, lo que plantea la posibilidad de un sustrato inmunitario de la narcolepsia, posiblemente una infección viral. Sin embargo, no se ha implicado de forma clara a posibles procesos infecciosos.

[1] En el pasado se creía que la asociación era del 98-100 %, pero puede ser algo menor.

Algunos perros son narcolépticos, y sus narcolepsias son similares, en la mayoría de los aspectos, a la narcolepsia humana, salvo en su transmisión genética. En estos perros se han detectado anomalías en la transmisión sináptica colinérgica y monoaminérgica, componentes importantes de la regulación del sueño REM (Capítulo 47). Los perros con narcolepsia tienen más receptores M2 muscarínicos en la protuberancia, lo que sugiere la existencia de un defecto de la sensibilidad colinérgica. Es congruente con ello el que los antagonistas colinérgicos inhiban la cataplejía canina, y los agonistas la exacerben. La función de la noradrenalina también parece ser anormal, porque el número de receptores α-2 del locus ceruleus es superior al normal. Además, la densidad de los receptores D2 de la dopamina es superior en la narcolepsia, tanto en los perros como en los seres humanos. Finalmente, algunos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina reducen la cataplejía en los perros y en los seres humanos, lo que implica a los sistemas serotoninérgicos, por lo menos en la cataplejía.

Dado el conocimiento incompleto de la etiología y la fisiopatología de la narcolepsia, el tratamiento se centra en los síntomas. La somnolencia excesiva se trata con estimulantes como la pemolina, el metilfenidato y la anfetamina, fármacos que favorecen la función noradrenérgica. La cataplejía se trata con antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la monoaminoxidasa, los fármacos más eficaces para suprimir el sueño REM. La eficacia de los antidepresivos contra la cataplejía y la parálisis del sueño probablemente se debe a su capacidad para inhibir la recaptación de noradrenalina.

Aunque los estimulantes y los tricíclicos resultan útiles, no corrigen por completo los síntomas. Además, se desarrolla tolerancia a los estimulantes. Estas limitaciones requieren un cuidadoso tratamiento clínico y conductual, que comprende la introducción de períodos sin medicación (vacaciones de fármacos) y el empleo de estrategias de dormir durante períodos cortos para un mejor mantenimiento del estado de alerta.

En el síndrome de la apnea obstructiva del sueño está afectada la respiración

El síndrome de la apnea obstructiva del sueño es otro trastorno primario del sueño. Se trata de un trastorno de las funciones fisiológicas que normalmente se alteran por el sueño, en vez de un trastorno de los ciclos de sueño-vigilia. La respiración está afectada porque existe una reducción del tono muscular esquelético. La obstrucción de la vía respiratoria superior produce *apnea* frecuente (cese de la respiración durante más de 10 segundos) e induce frecuentes despertares del sueño con el fin de restablecer el tono muscular de la vía respiratoria superior para reiniciar la respiración (Fig. 48-3).

En un estudio reciente realizado con hombres y mujeres trabajadores de entre 30 y 60 años, el 2 % de las mujeres y el 4 % de los varones tenían cinco episodios de apnea por hora de sueño o más (lo que se considera un nivel anormal de apnea) y también se quejaban de somnolencia excesiva. En los de 50 a 60 años, se calculó que el 4 % de las mujeres y el 9 % de los hombres padecían síndrome de apnea obstructiva.

Los ronquidos son la queja más frecuente del paciente, aunque los roncadores no tienen necesariamente apnea. Los siguientes síntomas más destacados son la somnolencia diurna y el sueño no reparador. A menos que haya sido observada por un compañero de cama, a menudo la apnea no es advertida por el paciente, y es el ronquido o la somnolencia excesiva lo que motiva la consulta con el médico.

Los pacientes pueden quejarse también de intranquilidad y sensación de asfixia durante el sueño, así como de cefaleas matutinas. Como ocurre con la narcolepsia, la somnolencia diurna puede acompañarse de problemas de memoria o confusión mental. El síndrome de apnea obstructiva del sueño se detecta habitualmente en hombres obesos de mediana edad. El paciente típico con apnea obstructiva del sueño goza en general de buena salud, salvo por la obesidad. Cuando el paciente ha sufrido apnea durante períodos más prolongados puede haber complicaciones cardiovasculares, como arritmias cardíacas o hipertensión.

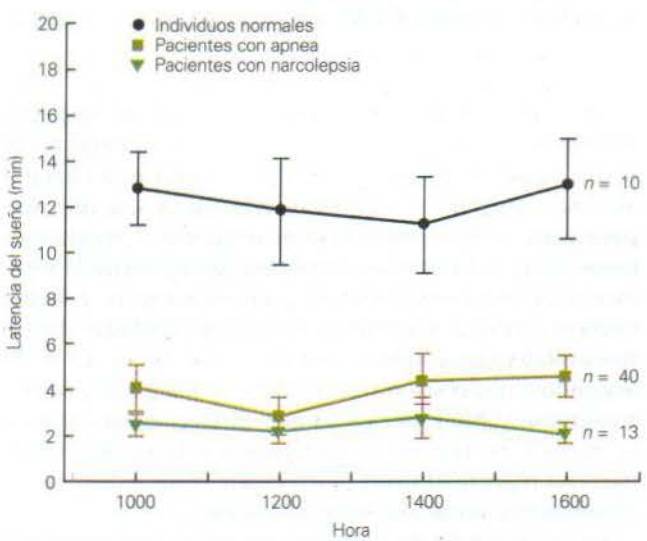


Figura 48-2. La latencia del sueño se mide en la prueba múltiple de latencia del sueño (PMLS). Los datos que se muestran aquí proceden de pruebas realizadas con intervalos de dos horas a lo largo del día en pacientes con narcolepsia y con apnea, comparados con sujetos normales sanos de la misma edad. Los sujetos normales se duermen en 10-15 minutos, con ligeras reducciones de la latencia en horas tardías del día (a las 14 horas). Los pacientes con narcolepsia o apnea se duermen sistemáticamente en 5 minutos o menos.

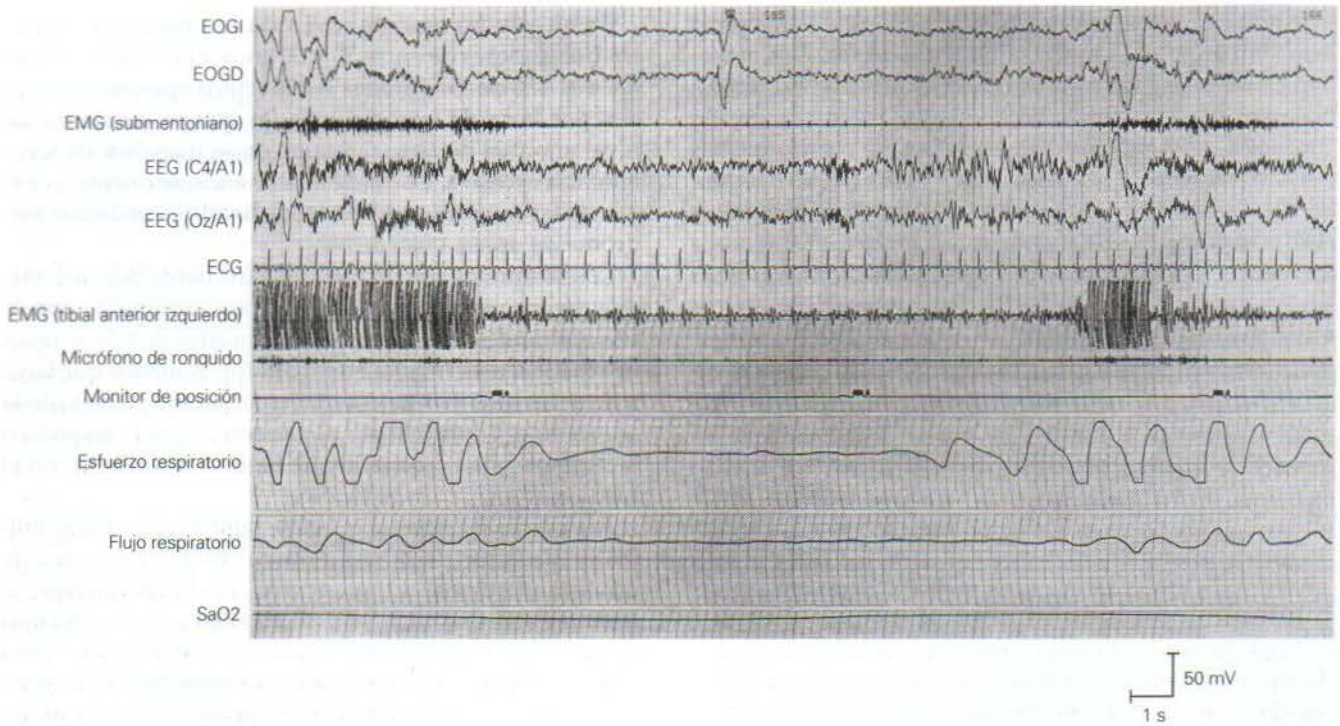


Figura 48-3. Esta muestra polisomnográfica revela un episodio de apnea (de tipo mixto). Empezando por la izquierda, los trazados reflejan el despertar que terminó el episodio anterior de apnea. Transcurridas aproximadamente seis respiraciones, el esfuerzo respiratorio cesa (medido por la cinta medidora de tensión colocada sobre la parrilla costal), como sucede con el flujo aéreo (registrado con termistores nasobucales). El EEG de las derivaciones centrales (**C4/A1**) y occipitales (**Oz/A1**) muestra un huso del sueño (12-14 Hz) en el centro del episodio, y el trazado C4/A1 muestra un componente K hacia el final del episodio. El reinicio del esfuerzo respiratorio lleva a un despertar, puesto de manifiesto por la aceleración del EEG y el aumento de la actividad submentoniana. Con el despertar, la vía respiratoria se abre de nuevo y se restablece el flujo aéreo. **ECG** = electrocardiograma; **EOGI** y **EOGD** = electrooculogramas izquierdo y derecho. **SaO_2** = desaturación de oxígeno por oximetría.

La valoración de un paciente en el que se sospecha síndrome de apnea obstructiva del sueño generalmente revela frecuentes episodios de apnea, caracterizados por ausencia de flujo aéreo y esfuerzos cada vez mayores para respirar, que duran 20 a 30 segundos y en algunos casos hasta 2-3 minutos. Durante cada episodio la saturación de oxígeno desciende progresivamente y la frecuencia cardíaca se lentifica. Al final del episodio el electroencefalograma (EEG) muestra una breve (3 a 10 segundos) aceleración o salva de actividad α; el electromiograma (EMG) está elevado y la frecuencia cardíaca se acelera. Se reinicia la respiración y la saturación de oxígeno regresa al nivel de la vigilia. Este patrón se repite muchas veces a lo largo del sueño.

En el conjunto de la noche no existe reducción del tiempo de sueño, sino fragmentación del mismo. El porcentaje de fase 1 de sueño no REM, que normalmente es del 10 % o menos, puede alcanzar el 30 al 50 %. Habitualmente existe muy poco sueño no REM de ondas lentas, y el sueño REM también puede estar algo disminuido. Cuando se estudia la somnolencia en la prueba múltiple de latencia del sueño, los pacientes con síndrome grave de apnea del sueño caen dormidos en promedio en 2-4 minutos (Fig. 48-2). En los casos menos graves la apnea puede limitarse al sueño REM (probablemente por la atonía de sueño REM) o producirse sólo cuando el paciente duerme en decúbito supino (porque la gravedad contribuye al colapso de la vía respiratoria). Se producen casos menos graves también por *hipopnea* (flujo de aire reducido en las vías respiratorias) en lugar de obstrucción completa.

La fisiopatología del síndrome de apnea obstructiva del sueño comprende dos fenómenos normales: una reducción del tono neuromuscular al inicio del sueño y una variación del control de la respiración por el sistema nervioso central durante el sueño. La combinación de estos dos fenómenos conlleva alteraciones anatómicas en las vías respiratorias superiores, específicamente en la faringe.

El primer fenómeno se produce porque la faringe, importante en la respiración, la deglución y el habla, es colapsable. Para servir a estas múltiples funciones la faringe es uno de los pocos segmentos de las vías respiratorias con posibilidad de colapsarse. Varios grupos de músculos controlan el tamaño y la firmeza de la vía respiratoria superior. Dado el carácter colapsable de la faringe, en condiciones normales la vía respiratoria se

mantiene permeable por un equilibrio entre las fuerzas que tiran hacia dentro durante la inspiración y las fuerzas que tiran hacia fuera de los músculos de las vías respiratorias que se contraen para mantenerlas abiertas.

Como se ha señalado anteriormente, el síndrome de apnea obstructiva del sueño es típico de las personas obesas, y su gravedad fluctúa con las variaciones del peso corporal. Se supone que el incremento de peso corporal se refleja en un aumento del tejido graso en la faringe y otras estructuras de la vía respiratoria superior. En los pacientes con apnea el incremento de peso disminuye el tamaño y la permeabilidad de la faringe. Las presiones que causan el colapso faríngeo se facilitan por el exceso de tejido graso y otras alteraciones anatómicas (desviación del tabique nasal, retrognatia), y así la actividad muscular se ha de incrementar para contrarrestar las fuerzas que tienden al colapso cuando el paciente está despierto. Los pacientes con este síndrome cuando están despiertos manifiestan una mayor actividad electromiográfica en los músculos de las vías respiratorias, en especial el geniogloso, que las personas normales. Esta respuesta compensadora basta en el paciente despierto; el problema surge durante el sueño.

Al inicio del sueño no REM, los músculos esqueléticos se vuelven hipotónicos. La actividad electromiográfica de algunos músculos de las vías respiratorias superiores disminuye, y tanto la actividad electromiográfica tónica de fondo como la actividad fásica asociada al ciclo respiratorio están reducidas. Los estudios con animales muestran que la hipotonía del sueño es el resultado de la inhibición de las neuronas motoras. En la transición al sueño REM, las neuronas motoras se hiperpolarizan aún más, lo que conduce a la atonía muscular esquelética.

En los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño, la hipotonía del sueño no REM y la atonía del REM, unidas al aumento de la resistencia de las vías respiratorias como resultado de las alteraciones anatómicas, conducen al colapso de la vía respiratoria. Se produce un breve despertar del sueño, el tono muscular se restablece y retorna la respiración normal, completando así el ciclo. Este patrón de cese de la respiración, despertar y reinicio de la respiración puede repetirse hasta 400 a 600 veces en un período de sueño de 8 horas. Los breves despertares del sueño afectan a su capacidad reparadora y provocan una somnolencia diurna excesiva.

En los individuos normales sanos la interrupción del sueño con tonos, por medio de auriculares, da como resultado breves despertares y un aumento de la somnolencia diurna. A su vez, la excesiva somnolencia potencia la hipotonía muscular esquelética durante el sueño. Algunos estudios han demostrado que la privación del sueño, al igual que los depresores del sistema nervioso central como el alcohol y las benzodiazepinas, reducen la actividad tónica del geniogloso.

El segundo fenómeno importante en la fisiopatología de la apnea obstructiva del sueño es el cambio del control respiratorio con el sueño. Los músculos respiratorios están controlados por un centro respiratorio bulbar que recibe tres tipos de información: 1) información de los quimiorreceptores que vigilan el oxígeno y el dióxido de carbono en la sangre arterial, 2) información de los receptores mecánicos del pulmón y de la pared torácica, y 3) retroacción de los centros corticales superiores. Los cuerpos carotídeos, localizados en las bifurcaciones de las arterias carótidas, detectan los niveles de oxígeno, dióxido de carbono y el pH, y envían impulsos al bulbo raquídeo a través del noveno par craneal. Cuando el oxígeno desciende (*hipoxia*), y el dióxido de carbono se eleva (*hipercapnia*), aumenta el esfuerzo ventilatorio. En el sueño REM la respuesta hipóxica está disminuida y la respuesta hipercápnica es casi inexistente. Estas variaciones del control respiratorio relacionadas con el sueño causan problemas al paciente con afectación de las vías respiratorias. En los casos menos graves los episodios de apnea se limitan al sueño REM; en la mayoría de los pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño los episodios de apnea se vuelven más prolongados en el sueño REM.

El tratamiento más eficaz del síndrome de apnea obstructiva del sueño es la presión positiva continua en la vía respiratoria suministrada a través de una mascarilla nasal. Esta presión positiva contrarresta las presiones negativas que se desarrollan por el estrechamiento y el colapso de la faringe. Cuando se logra una presión positiva continua óptima, las alteraciones respiratorias se corrigen, mejora la hipoxia durante el sueño y no se producen los breves despertares durante éste, con lo que cede rápidamente la somnolencia diurna. Incluso así, los pacientes encuentran incómoda y claustrofóbica la mascarilla de presión positiva continua y la rechazan de inmediato.

El síndrome de sueño insuficiente crónico refleja el fracaso para lograr un sueño reparador

El síndrome de sueño insuficiente crónico se produce cuando una persona habitualmente no duerme lo suficiente para mantener el grado de alerta a lo largo del día. Lo esencial de este síndrome es que las fases del sueño están distribuidas normalmente (como se ha descrito en el Capítulo 47), pero los pacientes permanecen dormidos una proporción excepcionalmente grande del tiempo que están en la cama.

El síndrome de sueño crónico insuficiente es típico de los adultos durante el tercero al sexto decenio de vida, y más frecuente en los varones. Las personas con mayor riesgo son los estudiantes, las personas pluriempleadas, las que empiezan a trabajar muy pronto por la mañana, o aquellos con un trabajo muy prolongado y responsabilidades en cuidados domiciliarios. Los pacientes pueden consumir cantidades desusadamente grandes de cafeína o recurrir a estimulantes de venta sin receta para combatir la somnolencia. A medida que aumenta la laxitud al establecer el momento de acostarse de los niños y los

adolescentes, el síndrome de insuficiencia crónica del sueño puede convertirse en un problema generalizado en las consultas pediátricas.

La valoración clínica pone de manifiesto una salud psicológica y física normal, ausencia de antecedentes de causa médica previa de la somnolencia y ausencia de abuso de alcohol o sustancias. Los pacientes no sufren una enfermedad que pueda interferir en su capacidad de iniciar o mantener el sueño biológicamente necesario, simplemente no pasan el tiempo suficiente en la cama. Son indicios de sueño insuficiente que el paciente refiera dormir más en el fin de semana que entre semana, a menudo dos horas o más. La somnolencia diurna excesiva se puede acentuar por la tarde o al anochecer. Los pacientes describen que la somnolencia excesiva mejora en las vacaciones, reconociendo que se debe a que están más tiempo en la cama.

La somnolencia excesiva del síndrome de sueño insuficiente crónico es, por lo tanto, una restricción voluntaria del tiempo diario para dormir que no satisface la necesidad biológica concreta del paciente. La necesidad individual de sueño está genéticamente determinada y es muy variada. El adulto medio duerme 7 u 8 horas por noche. Las reducciones de esta norma, o la adherencia a ella por parte de personas que necesitan dormir más, se traduce en una falta de sueño acumulada y somnolencia diurna excesiva. En las personas normales sanas una reducción del tiempo de sueño de sólo dos horas una noche aumenta la somnolencia diurna, y esta somnolencia diurna se intensifica en los días sucesivos sin un sueño suficiente. La recuperación total del grado de alerta requiere, por lo menos, una semana de sueño nocturno prolongado. Se debe advertir a los pacientes de las consecuencias inevitables de la falta de sueño y sus efectos acumulativos.

El insomnio puede ser transitorio o persistente

El insomnio es la molestia más frecuente de todos los problemas relacionados con el sueño y la vigilia

Aproximadamente un tercio del conjunto de la población refiere al menos cierta dificultad para conciliar el sueño, mantenerlo, o lo uno y lo otro. La queja de insomnio es más frecuente en las mujeres que en los hombres, cualquiera que sea la gravedad, y la probabilidad de insomnio aumenta con la edad.

Los insomnios transitorios o a corto plazo, que duran días o semanas, se deben a trastornos del horario de sueño, a un ambiente no propicio para el sueño o a una experiencia vital estresante. Cuando el insomnio persiste durante meses, es secundario a diversos trastornos médicos y psiquiátricos. También la alteración primaria del sueño (p. ej., apnea y movimientos periódicos de las extremidades) y los trastornos del comportamiento (p. ej., hiperactivación y condicionamiento) pueden producir un insomnio crónico. Finalmente, en algunas personas con insomnio se han identificado trastornos crónicos del ritmo circadiano.

La distorsión del ritmo circadiano provoca insomnio

Numerosos procesos biológicos, como la temperatura corporal, la producción de hormonas y el metabolismo cerebral, con ritmos de aproximadamente 24 horas, están sincronizados con la conducta del sueño y la vigilia y el ciclo luz-oscuridad (Capítulo 51). Cuando están alterados los períodos de sueño y vigilia, estos procesos biológicos normalmente se reajustan al nuevo ciclo. Sin embargo, sin un cambio paralelo del ciclo luz-oscuridad, parece no producirse nunca un buen ajuste y sobreviene una falta de alineamiento persistente. Los trastornos persistentes del ritmo circadiano pueden contrastarse con las alteraciones transitorias, como el cambio rápido de zona horaria (síndrome transoceánico o desfase horario) o los cambios radicales de los turnos de trabajo. Estas alteraciones transitorias desaparecen cuando se restablece un horario de sueño estable.

La fisiopatología de los trastornos persistentes del ritmo circadiano es desconocida. En la mayoría de los mamíferos se observa un ritmo de sueño-vigilia, y de las funciones fisiológicas asociadas, de 24 horas aproximadamente; en el ser humano el ciclo es de 24.1 a 24.7 horas. El ritmo es endógeno y está determinado genéticamente (Capítulo 51); persiste cuando se eliminan todos los indicios externos de tiempo. La luz es el principal estímulo sincronizador. Se supone que el síndrome se asocia con el marcapasos, los mecanismos de acoplamiento o los mecanismos sincronizadores.

El *síndrome del retraso en la fase del sueño* representa una incapacidad para dormirse y despertarse a las horas normales. El comienzo del sueño a menudo se demora hasta el amanecer (3-6 de la mañana). Cuando el paciente no intenta adaptarse al ambiente, la hora habitual de levantarse es entre las 11 de la mañana y las 2 de la tarde. El retraso de la fase del sueño puede ser un problema transitorio, como en el cambio rápido de zona horaria o en el trabajo por turnos, o un problema persistente. Los vuelos hacia el este crean retrasos en la fase del sueño que requieren un ajuste de un día y medio por cada hora de retraso de fase (Fig. 48-4). Cuando el retraso en la fase es un problema crónico en el propio ambiente doméstico (con un ciclo de luz-oscuridad estable), los intentos de adelantar el momento de acostarse y el comienzo del sueño fracasan, y el paciente experimenta dificultades crónicas para conciliar el sueño sin problemas para mantenerlo. Cuando por razones sociales o laborales se le fuerza a despertarse a las 6 ó 7 de la mañana, puede tener dificultades para levantarse. El hecho de levantarse temprano acorta el tiempo total de sueño; cuando se fuerza de forma crónica aparece somnolencia diurna.

El *síndrome del adelanto en la fase del sueño* es el inverso al síndrome de retraso en la fase del sueño: la persona se

duerme al atardecer (8 a 9 de la tarde) y se despierta a primera hora de la mañana (3 a 5 de la madrugada). En el cambio rápido de zona horaria este desfase se produce en los vuelos hacia el oeste (Fig. 48-4). Como el desfase es congruente con el ritmo biológico libre de los ritmos circadianos (una hora de retraso de fase cada 24 horas), la adaptación en los vuelos hacia el oeste es más rápida que en los dirigidos hacia Oriente. Si el síndrome de adelanto de la fase del sueño se cronifica, suelen fracasar los intentos de retrasar el inicio del sueño y evitar los despertares tempranos. Si se tiene éxito al retrasar el inicio del sueño, la persona sigue despertándose a primera hora de la mañana. No existe trastorno del sueño en el síndrome de adelanto de la fase del sueño.

Se piensa que el patrón de sueño de los ancianos normales tiene las características del síndrome de adelanto de la fase del sueño en los jóvenes. Los ancianos se duermen pronto por la tarde y se despiertan a primera hora de la mañana. Además, los ritmos circadianos de la temperatura corporal y del cortisol de los ancianos tienen también un adelanto de fase. Los animales que están envejeciendo pierden células del núcleo supraquiasmático, lo que sugiere una posible fisiopatología del adelanto de la fase relacionado con la edad que se observa en los seres humanos. Los ancianos tienden también a dormir menos tiempo y a tener más alteraciones del sueño que las personas más jóvenes. Estas alteraciones se pueden deber a un debilitamiento del ritmo circadiano (ritmos de la temperatura y del cortisol). Es interesante observar que las lesiones parciales del núcleo supraquiasmático pueden adelantar la fase del sueño y reducir la fuerza de los ritmos circadianos.

Se conocen bien los efectos de la luz brillante sobre la fase circadiana. En las personas normales sanas el horario de la exposición a la luz brillante ejerce un efecto directo en la dirección y la magnitud de los cambios de fase. Se ha utilizado con éxito la luz brillante para reajustar la fase circadiana en los trabajadores que cambian de turno. Sin embargo, el empleo terapéutico de la luz brillante exige un control total de la exposición a la luz y la oscuridad durante todo el día. No se ha evaluado de forma sistemática la eficacia de la luz brillante en el tratamiento del síndrome del retraso de la fase del sueño.

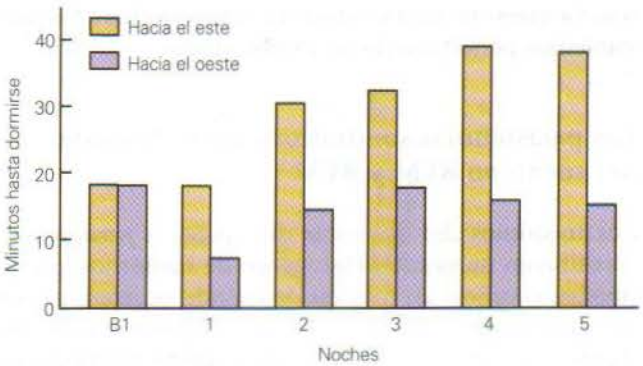


Figura 48-4. Los síntomas que uno experimenta tras un viaje rápido a través de varias zonas horarias (síndrome del cambio rápido de zona horaria) son más intensos tras los viajes hacia el este, y la adaptación del ritmo sueño-vigilia tarda más. Los datos que se muestran son de individuos que volaron de Londres a Detroit y regresaron (cambio de cinco husos horarios). Después de un viaje hacia el este, a Londres, los individuos tardaban más en dormirse una vez acostados. La noche B1 representa un sueño nocturno inicial antes del vuelo. Los sujetos experimentaron un aumento de la somnolencia y una disminución del rendimiento en la vigilia tanto en los vuelos hacia el este como hacia el oeste. (Adaptado de Nicholson y cols, 1986.)

El trastorno del movimiento periódico de las extremidades es una enfermedad primaria del sueño

Los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño deben diferenciarse de los trastornos del movimiento presentes en la vigilia, que también pueden repercutir en el sueño. Éstos comprenden el temblor parkinsoniano y los tic o los movimientos normales de la vigilia que se manifiestan de forma inapropiada durante el sueño (sonambulismo, hablar en sueños). Los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño se pueden describir como extensiones rítmicas estereotipadas del dedo gordo y dorsiflexión del tobillo y la rodilla. Con menor frecuencia afectan también a las extremidades superiores. Los movimientos son más lentos (0.5-5 segundos) que la actividad mioclónica y se repiten con una periodicidad de 20 a 40 segundos. La mayoría de los pacientes no son conscientes de los movimientos de las extremidades, aunque un compañero de cama puede relatar un sueño inquieto o incluso describir con precisión los movimientos. Es frecuente que los pacientes se quejen de insomnio y de un sueño intranquilo o no reparador, y pueden referir somnolencia excesiva cuando los movimientos son frecuentes y a lo largo de todo el sueño. La prevalencia de movimientos periódicos de las extremidades se incrementa en los ancianos.

Los movimientos periódicos de las extremidades se reflejan en salvas de actividad electromiográfica, normalmente en el transcurso de las primeras horas de sueño no REM. Habitualmente, las salvas del EMG cesan durante el sueño REM, probablemente a causa de la atonía muscular esquelética del sueño REM. Las salvas del EMG a menudo se acompañan de breves signos de despertar en el EEG, y éstos se repiten en ciclos que a menudo terminan con el paciente despierto. La duración de la fase 1 del sueño no REM, o de la vigilia, puede aumentar, y la duración de las fases 3 y 4 no REM disminuir con respecto a testigos normales de la misma edad. El grado de somnolencia diurna depende del nivel de fragmentación del sueño por los movimientos periódicos y los despertares parciales. El tratamiento más eficaz de los movimientos periódicos de las extremidades son las benzodiazepi-

nas, ya que suprimen los despertares asociados a los movimientos periódicos de las extremidades.

Las parasomnias son trastornos del despertar del sueño no REM y REM

Los trastornos del despertar del sueño, o *parasomnias*, constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que se pueden clasificar en función de cuándo ocurren, ya sea en la transición de la vigilia al sueño, durante el sueño no REM o durante el sueño REM. El despertar disfuncional o el despertar parcial del sueño se suele manifestar por sonambulismo, hablar dormido y enuresis. La prevalencia estimada de estos trastornos es de 2.5, 5.3 y 2.1 %. Otra parasomnia, el trastorno de comportamiento del sueño REM, tiene gran repercusión en el paciente y su cónyuge, pero no ha sido evaluado desde el punto de vista epidemiológico.

El trastorno de comportamiento del sueño REM provoca sueños violentos

Los estudios sobre la neuroanatomía del sueño REM realizados con gatos a principios de la década de los años 60 predijeron lo que posteriormente se identificó y describió, en 1988, como trastorno de comportamiento del sueño REM en seres humanos. Las lesiones de la protuberancia que destruyen el locus ceruleus ventral en los gatos producen sueño REM sin atonía, lo que se denomina *representación de los sueños* (Capítulo 47). La representación de los sueños en los seres humanos puede implicar movimientos complejos, enérgicos, e incluso violentos, con un recuerdo vívido del sueño. El paciente o el cónyuge pueden describir lesiones físicas como consecuencia de la representación de los sueños. Los episodios pueden ser tan frecuentes como uno o dos por noche, o tan raros como uno cada una o dos semanas. El trastorno del comportamiento del sueño REM es más frecuente en los varones, en los ancianos, y en las personas con trastornos neurológicos.

La cantidad y los ciclos de las fases del sueño no REM al REM, son normales. El hallazgo característico es la presencia, o incluso el aumento, del tono muscular persistente durante el sueño REM (Fig. 48-5). Los episodios de trastorno de comportamiento del sueño REM empiezan por una salva de movimientos excesivos de las extremidades y el cuerpo, y progresan a movimientos más complejos, que se pueden convertir en enérgicos y violentos. Los fenómenos fásicos del sueño REM, como los movimientos oculares rápidos, se acompañan de sacudidas musculares y movimientos corporales llamativos.

No se conoce la fisiopatología del trastorno del comportamiento del sueño REM. Primero se pensaba que la anatomía patológica debería ser similar a la de las lesiones experimentales de los gatos que producían el sueño REM sin atonía. Sin embargo, en los pacientes con trastorno de comportamiento del sueño REM se ha identificado un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos y tóxico-metabólicos. Además, aproximadamente la mitad de los casos no tienen trastornos neuropatológicos (éstos se han clasificado como idiopáticos). Por ello, en la actualidad se piensa que puede estar produciéndose una disfunción sutil del equilibrio entre los mecanismos atónicos y fásicos del sueño REM en la médula espinal, el tronco encefálico, e incluso en regiones corticales superiores.

Los estudios con animales han mostrado que la atonía del sueño REM se puede interrumpir en muchas zonas cerebrales y que las vías locomotoras discurren paralelas a las vías nerviosas que producen atonía. En otras palabras, puede haber cierto grado de disfunción en el sistema generador de movimientos, además de la atonía. Las características demográficas de los casos descritos proporcionan algunos indicios sobre la fisiopatología. La más notable, el predominio masculino, suscita interrogantes respecto a posibles influencias hormonales. Otras características, como la aparición a edades avanzadas y la asociación con el alcoholismo, apuntan a factores orgánicos.

El despertar repentino del sueño no REM provoca diversos comportamientos disfuncionales

Los despertares confusos —llamados también borrachera del sueño, sonambulismo y terrores nocturnos— son parasomnias que se producen en forma de despertares repentinos del sueño de ondas lentas no REM en las primeras horas del período de sueño. Estas parasomnias son más frecuentes en los niños pero pueden darse a cualquier edad. Difieren entre sí en la medida en que están implicados los sistemas motores, cognitivos o emotivos, pero pueden considerarse como parte de un espectro continuo.

La *borrachera del sueño* es un episodio de confusión y desorientación acusadas en un despertar repentino del sueño profundo, sin que se asocien sonambulismo o terror al estado de confusión. El *sonambulismo* comprende conductas automáticas complejas, como caminar cierta distancia. El sonámbulo durante el episodio no está despierto ni consciente y la comunicación es difícil. El *terror nocturno* consiste en un despertar repentino en el que el paciente llora y se sienta en la cama en un estado de terror agudo. Existe un aumento de activación del sistema nervioso autónomo con taquipnea, taquicardia y aumento del tono muscular. Al terror nocturno no se asocia un contenido cognitivo u onírico ni existen respuestas motoras complejas aparte de la de incorporarse. Los pacientes no recuerdan los despertares confusos.

Las tres parasomnias empiezan en los casos típicos durante el sueño de ondas lentas; es característica la actividad δ de gran amplitud. Se piensa que los episodios son inducidos por el despertar repentino del sueño de ondas lentas. Estas parasomnias no se producen durante el sueño REM y, por lo tanto, deben diferenciarse de los tras-

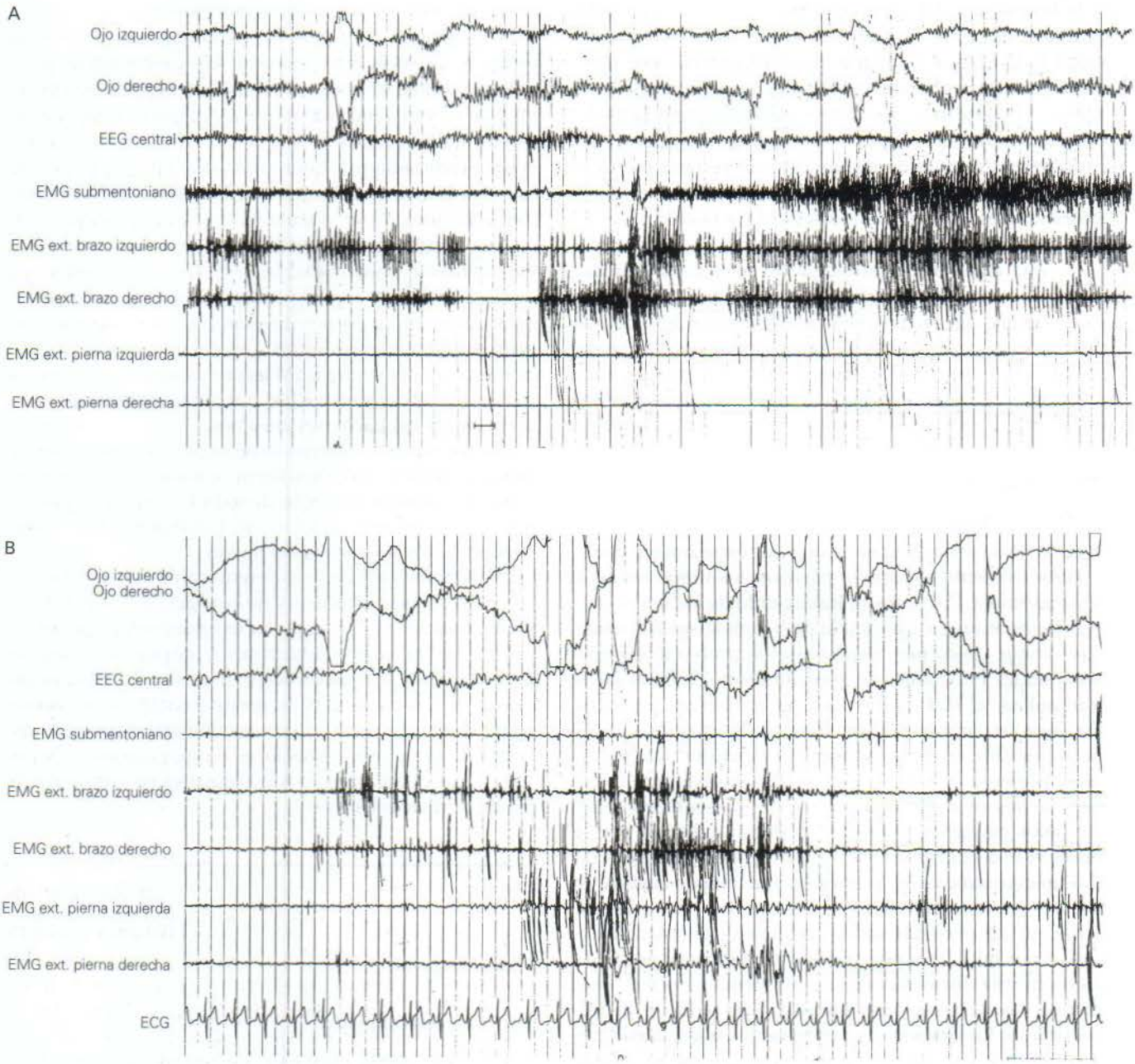


Figura 48-5. Registros polisomnográficos en pacientes con trastorno de comportamiento del sueño REM.

A. Este registro polisomnográfico muestra una llamativa actividad del EMG, tónica y fásica, durante el sueño REM. A lo largo de todo el estudio de este paciente, el sueño REM era casi indistinguible de la vigilia por la persistencia casi continua del tono EMG y notables movimientos fásicos llamativos de las extremidades. **Ext** = extensor.

B. Este registro polisomnográfico muestra la actividad fásica en las extremidades durante el sueño REM. El sujeto, un varón de 36 años, tenía desde hacía 5 años una historia de movimientos progresivos durante el sueño que habían evolucionado a gritar y saltar de la cama. Durante estos episodios sufrió numerosas fracturas, incluida una de ambas muñecas y el brazo izquierdo. En una ocasión se cayó de la cama y sufrió un traumatismo craneoencefálico grave que requirió una hospitalización prolongada por amnesia postraumática, fractura malar derecha, fractura de clavícula, laceración grave del oído con hemorragia profusa, y rotura de un diente. No recordaba ningún sueño relacionado con estos comportamientos.

tornos asociados al sueño REM, como el trastorno de comportamiento del sueño REM y las pesadillas. Durante la borrachera del sueño el EEG puede indicar cierta actividad de ondas δ o fase 1 de sueño no REM con actividad θ. El EEG del sonambulismo (registrado por telemetría) muestra patrones no REM de fase 1 con un ritmo α lento. En los terrores nocturnos existen signos claros de excitación autónoma en el electrocardiograma y en el trazado respiratorio. En todos los aspectos restantes la cantidad y el ciclo del sueño entre no REM y REM son normales, excepto que el sueño no REM de fases 3 y 4 y la actividad de ondas δ son intensos.

No está clara la fisiopatología de estas parasomnias, aunque se pueden identificar factores desencadenantes claros. Cualquier factor que intensifique el sueño de ondas δ puede ser un desencadenante, como la privación de sueño, los depresores del sistema nervioso central (como el alcohol), la fiebre y la edad juvenil. En la mayoría de los casos está claro que estas parasomnias no son crisis epilépticas nocturnas. Habitualmente existen antecedentes familiares de una u otra parasomnia, y se suele describir a los miembros de la familia como «personas con sueño profundo». La presencia de una parasomnia en un paciente aumenta la probabilidad de que éste experimente otras.

Habitualmente al hacerse mayores los niños superan la parasomnia. Por tanto, el tratamiento de los niños suele ser innecesario, salvo que la parasomnia sea frecuente o provoque trastornos. Suele bastar la protección contra las lesiones en el caso de sonambulismo, o consolar y tranquilizar al niño si hay terrores nocturnos. En todos los casos de parasomnias no REM una medida profiláctica importante es evitar los desencadenantes conocidos, especialmente la falta de sueño. Los adultos que duermen menos de lo que necesitan biológicamente, así como los niños pequeños a los que se permite decidir por sí mismos el momento de acostarse (y de este modo no duermen lo suficiente), acumulan una falta de sueño que induce una intensificación del sueño de ondas lentas. Igual que las personas sanas que tienen somnolencia excesiva por falta de sueño pueden aumentar su grado de alerta diurna durmiendo más a lo largo de una o dos semanas, las personas con parasomnias reducen la frecuencia de los despertares confusos durmiendo más todas las noches. En los casos más graves se puede considerar el tratamiento farmacológico. Las benzodiazepinas suprimen el sueño de ondas lentas y pueden reducir la frecuencia de los episodios de parasomnia.

Resumen

Los trastornos del sueño son frecuentes. Hasta el 20 % de la población padece problemas crónicos del sueño. Estos trastornos no sólo son frecuentes, sino que repercuten considerablemente en la longevidad y la calidad de vida. Los pacientes con problemas de sueño se suelen quejar de dificultad para dormir por las noches, de mantener el grado de alerta durante el día o de experimentar comportamientos anormales durante el sueño.

El insomnio, la dificultad para dormir por la noche, es el problema de sueño más frecuente. Los problemas de somnolencia diurna son menos comunes en la población general pero se ven a menudo en las consultas médicas. La razón de la discrepancia es la gran incapacidad que provoca la somnolencia diurna. Los signos y los síntomas de dos de estos trastornos, la narcolepsia y la apnea del sueño, son bien conocidos, y por lo tanto fáciles de diagnosticar y tratar. Finalmente, pueden producirse comportamientos anormales durante el sueño en diversas poblaciones asociadas a distintas enfermedades. El sonambulismo y los terrores nocturnos son trastornos del sueño no REM que se dan principalmente en los niños. Por el contrario, la disfunción motora del sueño REM es una anomalía del control motor durante el sueño REM que sobreviene fundamentalmente en los pacientes ancianos.

Los diferentes trastornos se acompañan de patrones de síntomas nítidos. Además, las pruebas complementarias, como los estudios de sueño de toda la noche y la prueba múltiple de la latencia del sueño, facilitan mucho el diagnóstico de los trastornos del sueño.

Los tratamientos de los diferentes trastornos son eficaces, pero son sintomáticos y no corrigen la fisiopatología de los trastornos. Por ejemplo, la somnolencia de la narcolepsia se trata con estimulantes, y la apnea del sueño se trata mediante la estabilización mecánica de la vía respiratoria superior con presión positiva continua en las vías respiratorias. Es necesario conocer mejor los procesos básicos del sueño y sus variaciones patológicas antes de poder dirigir el tratamiento a la fisiopatología primaria de los trastornos del sueño.

Thomas Roth
Timothy Roehrs

Lecturas seleccionadas

Chokroverty S (ed). 1994. *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects.* Boston: Butterworth-Heinemann.

Dijk DJ, Czeisler CA. 1995. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. J Neurosci 15:3526-3538.

Kleitman N. 1963. *Sleep and Wakefulness.* Chicago: Univ. Chicago Press.

Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). 1994. *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed. Philadelphia: Saunders.

Thorpy M (ed). 1990. *Handbook of Sleep Disorders.* New York: Marcel Dekker.

Referencias

Aldrich MS. 1990. Narcolepsy. N Engl J Med 323:389-394.

Association of Sleep Disorders Centers and the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. 1979. Diagnostic classification of sleep and arousal disorders. Sleep 2:1-137.

Broughton R. 1994. Parasomnias. In: S Chokroverty (ed). *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects,* pp. 381-399. Boston: Butterworth-Heinemann.

Carskadon MA, Dement WC, Mitler MM, Roth T, Westbrook PR, Keenan S. 1986. Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): a standard measure of sleepiness. Sleep 9:519-524.

Coleman RM. 1983. Diagnosis, treatment, and followup of about 8,000 sleep/wake disorder patients. In: C Guilleminault, E Lugaresi (eds). *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology, and Long-Term Evolution,* pp. 87-98. New York: Raven.

Czeisler CA, Kronauer RE, Allan JS, Duffy JF, Jewett ME, Brown EN, Ronda JM. 1989. Bright light induction of strong (Type 0) resetting of the human circadian pacemaker. Science 244: 1328-1333.

Czeisler CA, Weitzman ED, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knauer RS. 1980. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. Science 210:1264-1267.

Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ, chairman. 1990. *The International Classification of Sleep Disorders.* Rochester, MN: American Sleep Disorders Association.

The Gallup Organization. 1991. *Sleep in America: A National Survey of US Adults.* Princeton, NJ: The Gallup Organization.

Gelineau J. 1880. De la narcolepsie. Gozttop (Paris) 53:626-628, 54:635-737.

Guilleminault C. 1994. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 667-677. Philadelphia: Saunders.

Hening W, Walters A, Chokroverty S. 1994. Motor functions and dysfunctions of sleep. In: S Chokroverty (ed). *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects,* pp. 255-293. Boston: Butterworth-Heinemann.

Isono S, Remmers J. 1994. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 642-656. Philadelphia: Saunders.

Mahowald M, Schenck C. 1994. REM sleep behavior disorder. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 574-588. Philadelphia: Saunders.

Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. 1985. Insomnia and its treatment: prevalance and correlates. Arch Gen Psychiatry 42:225-232.

Nicholson AN, Pascoe PA, Spencer MB, Stone BM, Roehrs T, Roth T. 1986. Sleep after transmeridian flights. Lancet 2:1205-1208.

Partinen M. 1994. Epidemiology of sleep disorders. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 437-452. Philadelphia: Saunders.

Powell N, Guilleminault C, Riley R. 1994. Surgical therapy for obstructive sleep apnea. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 706-721. Philadelphia: Saunders.

Rechtschaffen A, Wolpert E, Dement WC, Mitchell SA, Fisher C. 1963. Nocturnal sleep of narcolpetic. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 15:599-609.

Roehrs T, Zorick F, Sicklesteel J, Wittig R, Roth T. 1983. Excessive daytime sleepiness associated with insufficient sleep. Sleep 6:319-325.

Roth T, Roehrs T, Carskadon M, Dement WC. 1994. Daytime sleepiness and alertness. In: MH Kryger, T Roth, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 40-49. Philadelphia: Saunders.

Sullivan C, Grunstein R. 1994. Continuous positive airway pressure in sleep-disordered breathing. In: MH Kryger, Roth T, WC Dement (eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine,* 2nd ed., pp. 694-705. Philadelphia: Saunders.

Wagner D. 1990. Circadian rhythm sleep disorders. In: M Thorpy (ed). *Handbook of Sleep Disorders.* Vol. 6, *Neurological Disease and Therapy,* pp. 493-527. New York: Marcel Dekker.

Walsh J, Hartman P, Kowall J. 1994. Insomnia. In: S Chokroverty (ed). *Sleep Disorders Medicine: Basic Science, Technical Considerations, and Clinical Aspects,* pp. 219-239. Boston: Butterworth-Heinemann.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. 1993. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328:1230-1235.

49

Sistema nervioso autónomo e hipotálamo

El sistema nervioso autónomo es un sistema sensitivo y motor visceral y en gran medida involuntario

Cada una de las tres divisiones del sistema nervioso autónomo tiene una organización anatómica diferenciada

- Las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo están situadas fuera del sistema nervioso central
- Las vías simpáticas transmiten eferencias. toracolumbares a los ganglios situados a lo largo de la médula espinal
- Las vías parasimpáticas emiten eferencias desde los núcleos del tronco encefálico y la médula sacra a ganglios muy dispersos
- El sistema nervioso entérico es en gran parte autónomo

Las aferencias sensitivas producen una extensa gama de reflejos viscerales

- Los reflejos autónomos diferenciados producen respuestas viscerales lentas y rápidas

Las neuronas autónomas emplean diversos transmisores químicos

- La transmisión ganglionar implica potenciales sinápticos rápidos y lentos
- La noradrenalina y la acetilcolina son los transmisores predominantes del sistema nervioso autónomo
- El ATP y la adenosina ejercen potentes acciones extracelulares
- En las neuronas autónomas hay muchos neuropéptidos diferentes

Una red autónoma central coordina la función autónoma

- El hipotálamo integra las funciones autónomas y endocrinas con el comportamiento
- El hipotálamo contiene grupos especializados de neuronas agrupados en núcleos

El hipotálamo controla el sistema endocrino

- Las neuronas magnocelulares secretan oxitocina y vasopresina directamente de la neurohipófisis
- Las neuronas parvocelulares secretan péptidos que regulan la liberación de hormonas adenohipofisarias

Resumen

CUANDO ESTAMOS ATEMORIZADOS nuestro corazón palpita con celeridad, la respiración se torna rápida y superficial, se nos seca la boca, los músculos se tensan, las palmas sudan y podemos desear correr. Estas alteraciones somáticas están mediadas por el *sistema nervioso autónomo*, que controla el miocardio, el músculo liso y las glándulas exocrinas. El sistema nervioso autónomo es diferente del *sistema nervioso somático*, que controla el músculo esquelético. Como veremos en el próximo capítulo, aunque en el control nervioso de las emociones participan varias regiones, como el núcleo amigdalino y las áreas de asociación límbicas de la corteza cerebral, todas ellas funcionan a través del hipotálamo para controlar el sistema nervioso autónomo. El hipotálamo coordina las respuestas conductuales para asegurar la *homeostasis* del organismo, la constancia del medio interno. El hipotálamo actúa a su vez sobre tres sistemas importantes: el sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino y un sistema nervioso mal definido relacionado con la motivación. En este capítulo estudiaremos primero el sistema nervioso autónomo y después pasaremos a considerar el hipotálamo. En los dos capítulos siguientes abordaremos las emociones y la motivación, estados conductuales que dependen mucho de los mecanismos autónomos e hipotalámicos.

El sistema nervioso autónomo es un sistema sensitivo y motor visceral y en gran medida involuntario

A diferencia de los sistemas sensitivo y motor somáticos, que hemos tratado en las partes IV y V de este libro, el sistema nervioso autónomo es un sistema sensitivo y motor *visceral*. Casi todos los reflejos viscerales están mediados por circuitos locales del tronco encefálico o la médula espinal. Aunque estos reflejos están regulados por una red de núcleos centrales de control autónomo en el tronco encefálico, el hipotálamo y el prosencéfalo, estos reflejos viscerales no están bajo control voluntario, ni afectan a la consciencia, salvo pocas excepciones. Por ello se llama también sistema motor *involuntario* al sistema nervioso autónomo, a diferencia del sistema motor voluntario (somático).

El sistema nervioso autónomo tiene tres divisiones importantes: simpático, parasimpático y entérico. Las *divisiones simpática* y *parasimpática* inervan el músculo cardíaco, el músculo liso y los tejidos glandulares, y son mediadoras de diversos reflejos viscerales. Estas dos divisiones comprenden las neuronas sensitivas asociadas a los nervios raquídeos y craneales, las neuronas motoras preganglionares y posganglionares, y los circuitos del sistema nervioso central que conectan con las neuronas motoras y sensitivas y las regulan. La *división entérica* tiene mayor autonomía que las otras dos, con un sistema en gran medida independiente, cuyas conexiones con el resto del sistema nervioso central son mínimas. Consta de las neuronas motoras y sensitivas del tubo digestivo que median los reflejos digestivos.

Fue el fisiólogo norteamericano Walter B. Cannon el primero en proponer que las divisiones simpática y parasimpática tienen funciones netamente diferentes. Sostuvo que el sistema nervioso parasimpático es responsable del *reposo y la digestión*, manteniendo la frecuencia cardíaca basal, la respiración y el metabolismo en condiciones normales. Por otra parte, el sistema nervioso simpático gobierna la reacción de emergencia, o *reacción de lucha o huida*. En una emergencia el cuerpo necesita responder a los cambios repentinos en el medio externo o interno, sea el estrés emocional, la lucha, la competición deportiva, la variación intensa de la temperatura o la hemorragia. Para que una persona responda eficazmente, el sistema nervioso simpático aumenta la estimulación al corazón y a otras vísceras, a los vasos periféricos y las glándulas sudoríparas, y a los músculos erectores del pelo y ciertos músculos oculares. Un animal cuyo sistema nervioso simpático ha sido desconectado experimentalmente sólo sobrevive si está protegido, se le mantiene caliente y no se le expone al estrés o a estímulos emocionales. Sin embargo, un animal así no puede desarrollar un trabajo intenso o luchar para defenderse; no puede movilizar glucosa rápidamente del hígado a la sangre ni

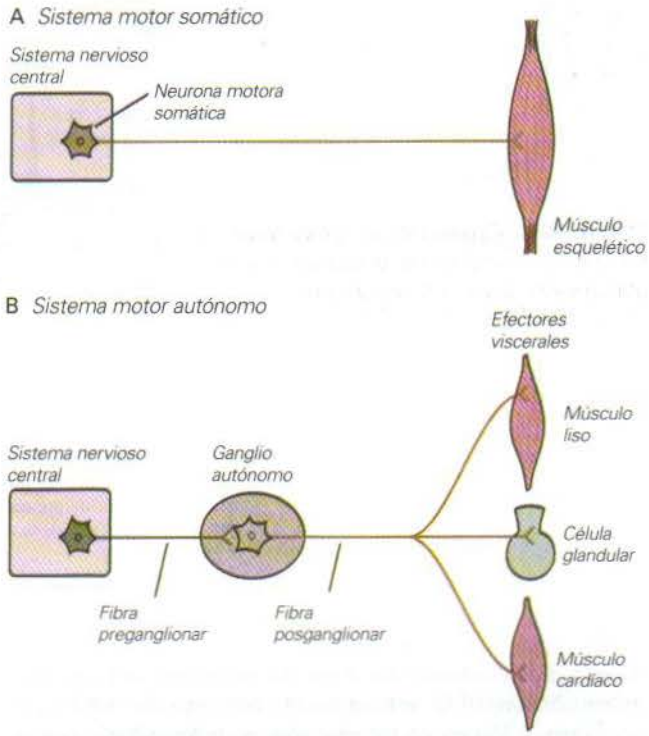


Figura 49-1. Organización anatómica de las vías motoras somáticas y autónomas.

A. En el sistema motor somático, las neuronas motoras efectoras del sistema nervioso central se proyectan directamente a los músculos esqueléticos.

B. En el sistema motor autónomo, las neuronas motoras efectoras están localizadas en los ganglios situados fuera del sistema nervioso central y son controladas por neuronas centrales **preganglionares.**

reacciona al frío con una vasoconstricción o una elevación normal de la temperatura corporal.

La relación entre las vías simpáticas y parasimpáticas no es, sin embargo, tan simple o independiente como sugiriera Cannon. Ambas divisiones están tónicamente activas y operan conjuntamente entre sí y con el sistema motor para regular la mayor parte del comportamiento, tanto normal como en situaciones de emergencia. Aunque varias funciones viscerales están controladas de forma predominante por una u otra división, y a pesar de que tanto la división simpática como parasimpática a menudo ejercen efectos opuestos sobre los tejidos inervados, es el equilibrio entre la actividad de ambos lo que ayuda a mantener la estabilidad del medio interno ante condiciones externas cambiantes.

La idea de un medio interno estable ante condiciones externas cambiantes fue propuesta por primera vez en el siglo XIX por el fisiólogo francés Claude Bernard. Cannon, quien propuso el concepto de homeostasis como los mecanismos fisiológicos complejos que mantienen el medio interno, continuó desarrollando esta idea. En su libro

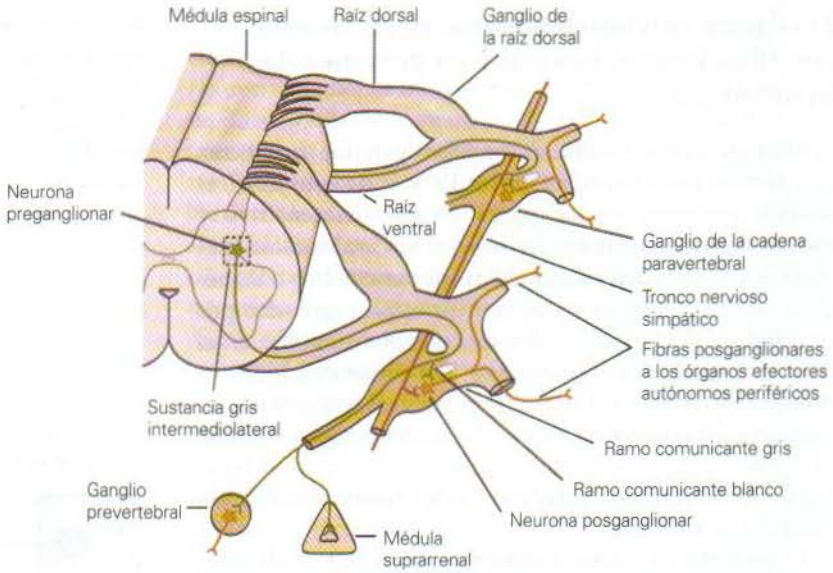


Figura 49-2. Organización anatómica de los axones simpáticos preganglionares y posganglionares. (Adaptado de Loewy y Spyer, 1990.)

clásico, *The Wisdom of the Body* (La sabiduría del cuerpo), publicado en 1932, introdujo el concepto de inhibición por retroacción como un mecanismo homeostático esencial e hizo el bosquejo de buena parte de nuestro conocimiento actual sobre el sistema nervioso autónomo.

Si un estado permanece en equilibrio, se debe a que cualquier cambio es afrontado de inmediato por el factor o los factores que se oponen al cambio. Considérese, por ejemplo, la sed, cuando al cuerpo le falta agua; la descarga de adrenalina, que libera azúcar a la sangre cuando la glucemia desciende por debajo de un nivel crítico; y el aumento de la respiración, que disminuye el ácido carbónico cuando la sangre tiende a tornarse ácida.

Cannon propuso además que el sistema nervioso autónomo, bajo control hipotalámico, es una parte importante de esta regulación por retroacción. El hipotálamo regula muchos de los circuitos nerviosos que median los componentes periféricos de los estados emocionales: variaciones de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura, y la ingestión de agua y alimentos. También controla la hipófisis, y de este modo regula el sistema endocrino.

Cada una de las tres divisiones del sistema nervioso autónomo tiene una organización anatómica diferenciada

Las neuronas motoras del sistema nervioso autónomo están situadas fuera del sistema nervioso central

En el sistema motor somático las neuronas motoras forman parte del sistema nervioso central: están localizadas en la médula espinal y el tronco encefálico y se proyectan directamente al músculo esquelético. Por el contrario, las neuronas de los sistemas motores simpático y parasimpático están localizadas fuera de la médula espinal en los llamados *ganglios autónomos*. Las neuronas motoras autónomas (conocidas también como *neuronas posganglionares*) son activadas por axones de las neuronas centrales (las *neuronas preganglionares*) cuyos cuerpos celulares están localizados en la médula espinal o el tronco encefálico, como el de las neuronas motoras somáticas. Así, en el sistema motor visceral existe una sinapsis (en el ganglio autónomo) interpuesta entre la neurona eferente del sistema nervioso central y su objetivo periférico (Fig. 49-1).

Los sistemas nerviosos simpático y parasimpático poseen componentes sensitivos claramente definidos que envían aferencias al sistema vervioso central y desempeñan una función importante en los reflejos autónomos. Además, algunas fibras sensitivas que se proyectan a la médula espinal también envían una rama a los ganglios autónomos, cerrando de esta manera circuitos reflejos que controlan algunas funciones autónomas viscerales.

La inervación de los tejidos correspondientes por los nervios autónomos difiere también notablemente de la aportada por los nervios motores al músculo esquelético. A diferencia del músculo esquelético, que tiene regiones postsinápticas especializadas (las placas motoras; véase Capítulo 14), las células objeto de la acción de las fibras nerviosas autónomas no poseen lugares postsinápticos especializados. Tampoco existen en las terminaciones nerviosas posganglionares especializaciones presinápticas como las zonas activas de las neuronas motoras somáticas. En su lugar, las terminaciones nerviosas poseen varias tumefacciones (*varicosidades*) en las que se acumulan vesículas que contienen las sustancias transmisoras (véase Capítulo 15).

Por ello, la transmisión sináptica se produce en muchos lugares a lo largo de las terminales axónicas muy

ramificadas de los nervios autónomos. El neurotransmisor puede difundirse a distancias de hasta varios cientos de nanómetros hasta alcanzar sus objetivos. En contraposición a los contactos punto a punto del sistema motor somático, las neuronas del sistema motor autónomo ejercen un control más difuso sobre los tejidos en los que actúan, de forma que un número relativamente exiguo de fibras motoras muy ramificadas puede regular la función de grandes masas de músculo liso o tejido glandular.

Las vías simpáticas transmiten eferencias toracolumbares a los ganglios situados a lo largo de la médula espinal

Las neuronas preganglionares simpáticas forman una columna a lo largo del asta intermediolateral de la médula espinal que se extiende desde el primer segmento dorsal hasta los segmentos lumbares rostrales. Los axones de estas neuronas abandonan la médula espinal por el asta anterior, e inicialmente van unidos en el nervio raquídeo. Después se separan de los axones motores y se proyectan (en pequeños haces llamados *ramos comunicantes*) a los ganglios de las *cadenas simpáticas*, situados a ambos lados de la médula espinal (Fig. 49-2).

Los axones de las neuronas preganglionares abandonan la médula espinal a la altura en la que están situados sus cuerpos celulares, pero pueden inervar ganglios simpáticos más rostrales o más caudales a través del tronco nervioso simpático que conecta los ganglios (Fig. 49-2). La mayoría de los axones preganglionares son fibras mielinizadas de pequeño diámetro y conducción relativamente lenta. Cada fibra preganglionar forma sinapsis con muchas neuronas posganglionares en ganglios diferentes. En conjunto, la proporción de fibras preganglionares y de fibras posganglionares en el sistema simpático es de 1:10. Esta divergencia permite la actividad coordinada en las neuronas simpáticas a diferentes niveles medulares.

Los axones de las neuronas posganglionares son en gran parte amielínicos y abandonan los ganglios por los *ramos comunicantes grises*. Las células posganglionares que inervan las estructuras de la cabeza están localizadas en el ganglio cervical superior, que es una extensión rostral de la cadena simpática. Los axones de estas células viajan a lo largo de las ramas de las arterias carótidas hacia sus objetivos cefálicos. Las fibras posganglionares que inervan el resto del cuerpo viajan con los nervios raquídeos a sus objetivos; en un nervio raquídeo medio, aproximadamente el 8 % de las fibras nerviosas son axones posganglionares simpáticos. Algunas neuronas de los ganglios cervicales y torácicos superiores inervan los vasos sanguíneos craneales, las glándulas sudoríparas y los folículos pilosos; otras inervan las glándulas y los órganos viscerales de la cabeza y el tórax, como las glándulas lagrimales y salivales, el corazón, los pulmones y los vasos sanguíneos. Las neuronas de los ganglios paravertebrales dorsales bajos y lumbares inervan los vasos sanguíneos periféricos, las glándulas sudoríparas y el músculo liso horripilador (Fig. 49-3).

Algunas fibras preganglionares pasan a través de los ganglios simpáticos y de las ramas de los nervios esplácnicos para establecer sinapsis sobre los *ganglios prevertebrales*, que comprenden el ganglio celíaco y los ganglios mesentéricos superior e inferior (Fig. 49-3). Las neuronas de estos ganglios inervan el aparato digestivo y los órganos digestivos accesorios, incluidos el páncreas y el hígado, y también proporcionan inervación simpática a los riñones, la vejiga y los genitales. Otro grupo de axones preganglionares discurre por el nervio esplácnico torácico hacia el abdomen e inerva la médula suprarrenal, que es una glándula endocrina que segrega adrenalina y noradrenalina a la circulación. Las células de la médula suprarrenal están emparentadas desde el punto de vista del desarrollo y funcional con las neuronas posganglionares simpáticas.

Las vías parasimpáticas emiten eferencias desde los núcleos del tronco encefálico y la médula sacra a ganglios muy dispersos

Las células preganglionares centrales de los nervios parasimpáticos están localizadas en varios núcleos del tronco encefálico y en los segmentos S2-S4 de la médula espinal sacra (Fig. 49-3). Los axones de estas células son bastante largos porque los ganglios parasimpáticos están situados en la proximidad de los órganos viscerales donde actúan, o integrados en ellos. Los ganglios simpáticos, por el contrario, se encuentran a cierta distancia de sus objetivos.

Los núcleos parasimpáticos del tronco encefálico comprenden el núcleo de Edinger-Westphal (asociado al III par craneal), los núcleos salivar superior e inferior (asociados al VII y IX par, respectivamente), y el núcleo dorsal del vago y el núcleo ambiguo (ambos asociados al X par). Los axones preganglionares abandonan el tronco encefálico a través de los pares craneales III, VII y IX, y se proyectan a las neuronas posganglionares situadas en los ganglios ciliar, pterigopalatino, submandibular y ótico (Fig. 49-3). Las fibras preganglionares parasimpáticas del núcleo dorsal del vago se proyectan a través del X par a las neuronas posganglionares integradas en los órganos diana torácicos y abdominales, el estómago, el hígado, la vesícula biliar, el páncreas y la porción superior del tubo digestivo (Fig. 49-3). Las neuronas del núcleo ambiguo ventrolateral son la fuente principal de inervación parasimpática de los ganglios cardíacos, que inervan el corazón, el esófago y las vías respiratorias.

En la médula sacra las neuronas preganglionares parasimpáticas ocupan el asta intermediolateral. Los axones de las neuronas parasimpáticas medulares abandonan la médula por las raíces ventrales y se proyectan a través del nervio pélvico al plexo ganglionar pélvico. Las neu-

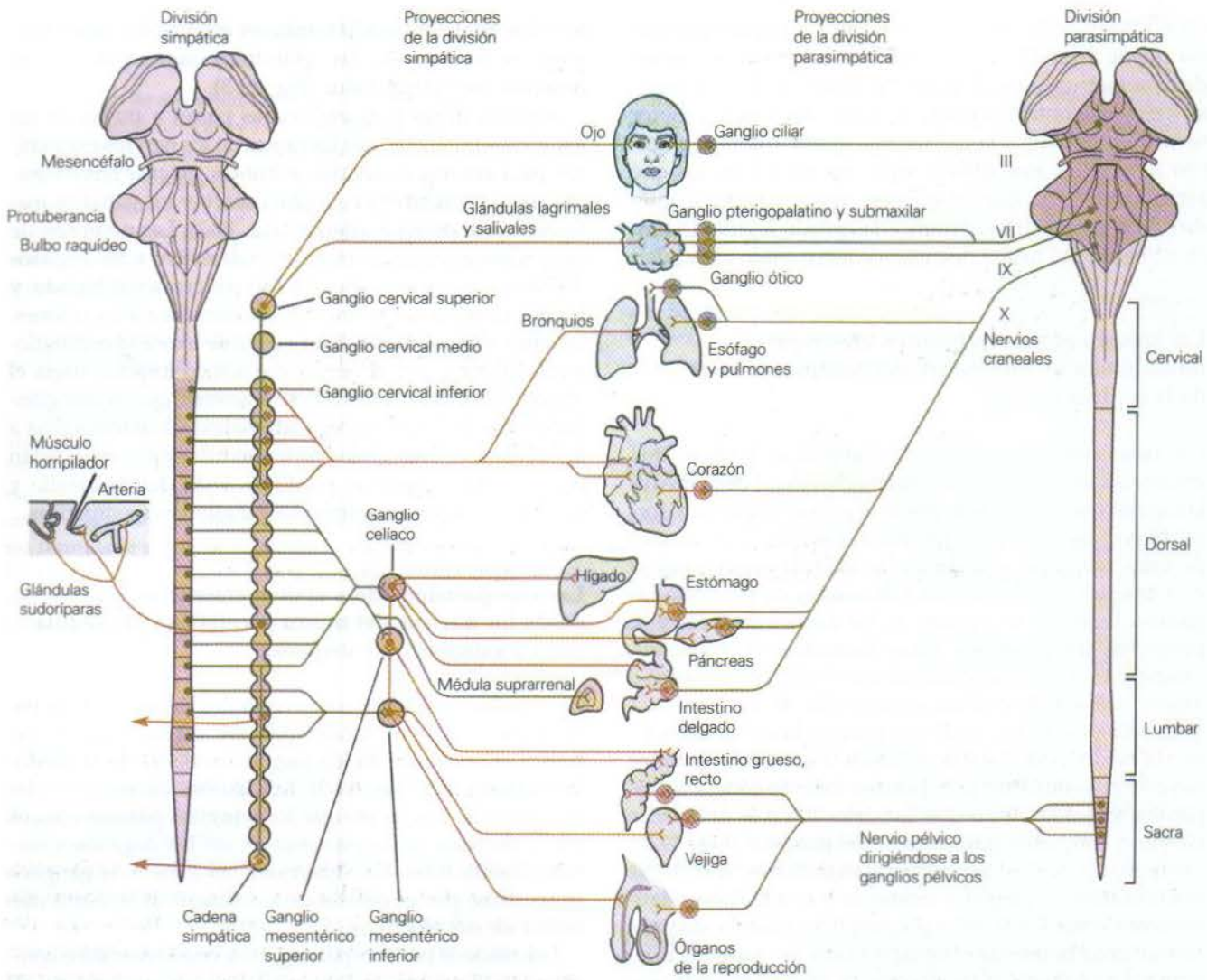


Figura 49-3. Divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. Las neuronas preganglionares simpáticas están agrupadas en ganglios de la cadena simpática a lo largo de la médula espinal extendiéndose desde el primer segmento dorsal hasta los segmentos lumbares superiores. Las neuronas preganglionares parasimpáticas están situadas en el tronco encefálico y en los segmentos S2-S4 de la médula espinal. En la imagen se muestran los principales objetivos del control autónomo.

ronas ganglionares pélvicas inervan el colon descendente, la vejiga y los genitales externos (Fig. 49-3).

El sistema nervioso simpático inerva tejidos de todo el cuerpo, pero la distribución del parasimpático es más limitada. También la divergencia es menor, con una proporción media de fibras preganglionares y posganglionares de 1:3 aproximadamente, y en algunos tejidos la cifra casi se iguala.

El sistema nervioso entérico es en gran parte autónomo

El sistema nervioso entérico controla la función del tubo digestivo, el páncreas y la vesícula biliar. Contiene neuronas sensitivas locales e interneuronas, así como neuronas motoras, y responde a las alteraciones en la tensión de las paredes del intestino y a las variaciones del medio químico del tubo digestivo. Las neuronas motoras entéricas controlan el músculo liso intestinal, los vasos sanguíneos locales y la secreción por la mucosa. El sistema nervioso entérico humano tiene de 80 a 100 millones de neuronas, aproximadamente tantas como las que hay en la médula espinal.

Dos plexos importantes de los cuerpos neuronales y las fibras se extienden sin interrupción a lo largo de todo el tubo digestivo (Fig. 49-4). Se trata del *plexo mientérico (de Auerbach)*, situado entre la capa muscular lisa longitudinal

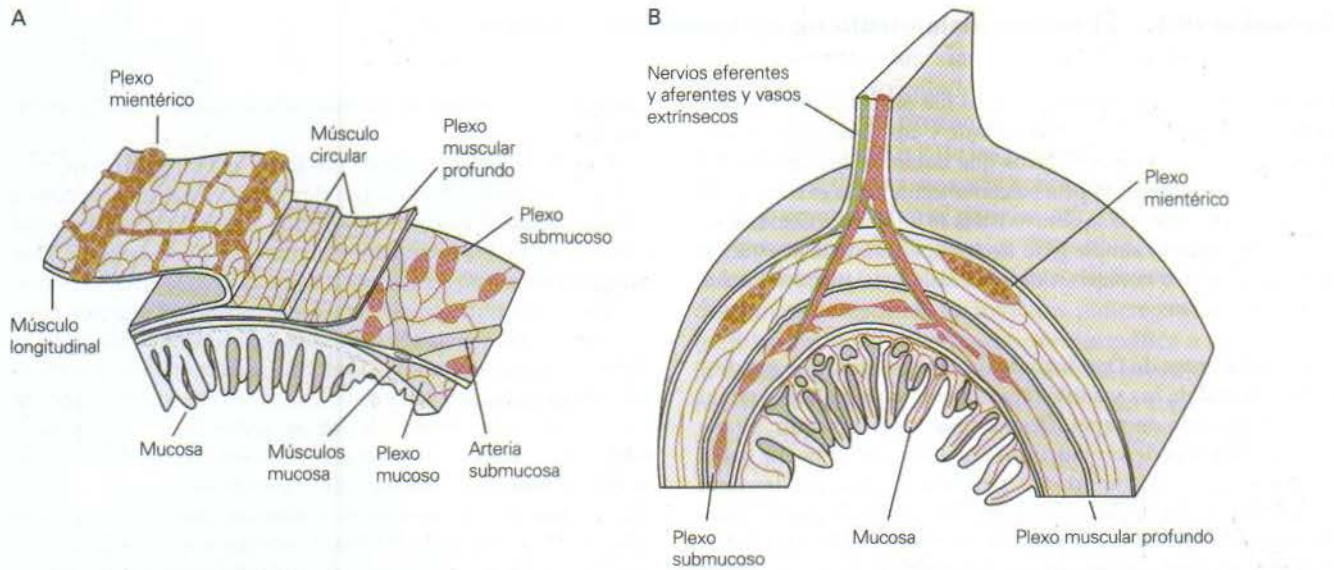


Figura 49-4. Las localizaciones de los plexos mucoso, submucoso y mientérico entre las capas de la pared intestinal se muestran en tres dimensiones (A) y en un corte transversal (B). (Adaptado de Furness y Costa, 1980.)

externa y circular interna, y el *plexo submucoso (de Meissner)* entre la capa muscular circular y la mucosa. En general, el plexo submucoso se ocupa del control de las funciones secretoras del intestino, mientras que el mientérico controla la motilidad intestinal. Los dos plexos están conectados entre sí y contienen neuronas motoras que inervan tanto el músculo liso como las células secretoras de la mucosa, así como las neuronas sensitivas que responden a la distensión, a la tonicidad y a señales químicas específicas.

El sistema nervioso entérico es relativamente independiente del sistema nervioso central. Aunque sí que posee aferencias simpáticas y parasimpáticas, son relativamente escasas en relación con el gran número de neuronas entéricas. Las fibras preganglionares parasimpáticas se proyectan hacia los ganglios entéricos del estómago, el colon y el recto a través de los nervios vagos, pélvicos y esplácnicos. Las fibras simpáticas se originan fundamentalmente en los ganglios paravertebrales, aunque algunas lo hacen en los ganglios prevertebrales, y se proyectan fundamentalmente a los plexos mientérico y submucoso.

La interrupción de las conexiones entéricas con el sistema nervioso central provoca pocas o ninguna alteración de la función del intestino delgado y grueso; sin embargo, el esófago y el estómago parecen depender más de la inervación por el simpático y el parasimpático para funcionar con normalidad. La inervación de partes del aparato digestivo por el sistema simpático y parasimpático puede ser la forma a través de la cual las otras divisiones del sistema nervioso autónomo superan el control nervioso local de la función intestinal.

Las aferencias sensitivas producen una extensa gama de reflejos viscerales

Para mantener la homeostasis, el sistema nervioso autónomo responde a muchos tipos diferentes de estímulos sensitivos. Algunos de ellos son somatosensitivos. Por ejemplo, un estímulo nocivo activa las neuronas simpáticas que regulan la vasoconstricción local (necesaria para disminuir la hemorragia cuando se lesiona la piel). Al mismo tiempo, el estímulo activa las aferencias nociceptivas del haz espinotalámico con colaterales del axón a una zona del bulbo ventrolateral que coordina los reflejos. Estas señales causan una activación simpática difusa que aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca con la finalidad de proteger la presión de perfusión arterial y preparar al individuo para una defensa enérgica.

La homeostasis requiere también una información importante sobre el estado interno del cuerpo. Gran parte de esta información de las cavidades torácica y abdominal alcanza el cerebro a través del nervio vago. El nervio glosofaríngeo también transmite información sensitiva visceral de la cabeza y el cuello. Estos dos nervios y el nervio facial trasmiten información sensitiva visceral y del gusto (una función quimiosensitiva visceral) procedente de la cavidad bucal. Todas estas aferencias sensitivas viscerales establecen sinapsis, de forma topográfica, en el *núcleo solitario*. La información del gusto está representada en la parte más anterior; la información gastrointestinal, en la zona media; las aferencias cardiovascula-

Recuadro 49-1. El primer aislamiento de un transmisor químico

La existencia de mensajeros químicos fue propuesta por primera vez por John Langley y Henry Dale y sus discípulos, basándose en estudios farmacológicos que datan de los albores del siglo XX. Sin embargo, la prueba convincente de la existencia de un neurotransmisor no se obtuvo hasta 1920, cuando Otto Loewi, en un experimento simple pero decisivo, examinó la inervación autónoma de dos corazones de rana aislados, latiendo. En sus propias palabras:

La noche antes de Domingo de Pascua de aquel año me desperté, encendí la luz y anoté rápidamente unas palabras en un trozo minúsculo de papel. Después me volví a dormir. Se me ocurrió a las seis de la madrugada que durante la noche había anotado algo muy importante, pero era incapaz de descifrar los garabatos. La noche siguiente, a las tres de la madrugada, me volvió la idea. Era el diseño de un experimento para determinar si era cierta la idea de una transmisión química que había formulado diecisiete años antes. Me levanté de inmediato, fui al laboratorio y realicé un experimento simple con un corazón de rana de acuerdo con el diseño nocturno. Tengo que describir este experimento porque sus resultados son el fundamento de la teoría de la transmisión química del impulso nervioso.

Se aislaron los corazones de dos ranas, el primero con sus nervios y el segundo sin ellos. Los dos corazones estaban unidos a cánulas de Straub llenas de solución de Ringer. El nervio vago del primer corazón fue estimulado durante unos pocos minutos. Después, la solución de Ringer que había estado en el primer corazón durante la estimulación del vago fue transferida al segundo corazón. Se frenaba, y su latido disminuía exactamente igual que si se hubiera estimulado su vago. De forma similar, cuando se estimulaba el nervio acelerador y se transfería la solución de Ringer de ese período, el segundo corazón se aceleraba y aumentaba la fuerza de su latido. Los resultados demostraban inequívocamente que los nervios no influyen directamente sobre el corazón sino que liberan de sus terminales sustancias químicas específicas que, a su vez, provocan las modificaciones bien conocidas de la función cardíaca características de la estimulación de sus nervios.

Loewi llamó *Vagusstoff* (sustancia del vago) a esta sustancia. Poco tiempo después, la sustancia fue identificada químicamente como acetilcolina.

res, en posición caudomedial; y las aferencias respiratorias, en la parte caudolateral del núcleo.

El núcleo solitario distribuye la información sensitiva visceral por el cerebro a través de tres vías principales. Algunas neuronas del núcleo solitario inervan directamente las neuronas preganglionares del bulbo raquídeo y la médula espinal, desencadenando directamente reflejos autónomos. Por ejemplo, existen *aferencias* directas del núcleo solitario a las neuronas motoras vagales que controlan la motilidad esofágica y gástrica, importantes en la ingestión de alimentos. Además, las proyecciones del núcleo solitario a la médula espinal participan en las respuestas respiratorias reflejas a la insuflación pulmonar.

Otras neuronas del núcleo se proyectan hacia la formación reticular bulbar lateral, donde conectan con poblaciones de neuronas premotoras que organizan reflejos autónomos más complejos y estructurados. Por ejemplo, grupos de neuronas del bulbo raquídeo ventrolateral rostral controlan la presión arterial, regulando el flujo sanguíneo a los diferentes lechos vasculares y el tono vagal del corazón para regular la frecuencia cardíaca. Otros grupos de neuronas controlan respuestas complejas como el vómito y el *ritmo respiratorio* (una respuesta motora somática con un importante componente autónomo y que depende de forma crucial de la información sensitiva visceral).

La tercera proyección principal del núcleo solitario proporciona aferencias sensitivas viscerales a una red de grupos celulares que se extiende desde la protuberancia y el mesencéfalo hasta el hipotálamo, el núcleo amigdalino y la corteza cerebral. Esta red coordina las respuestas autónomas y las integra en los patrones de conducta en ejecución. Se describirán con más detalle cuando hayamos tratado los reflejos autónomos más elementales.

Los reflejos autónomos diferenciados producen respuestas viscerales lentas y rápidas

La función habitual del sistema nervioso autónomo es controlar diversos reflejos viscerales y oculares. Algunos de estos reflejos son relativamente rápidos, por ejemplo, la adaptación del tamaño de la pupila a la luz. Otros, como la secreción glandular o la respuesta gastrointestinal a las comidas, son lentos. Algunas funciones corporales están sometidas a un control doble, autónomo y motor somático.

Reflejos oculares

El sistema nervioso autónomo controla dos movimientos del ojo: la abertura de las pupilas y el enfoque del cristalino. El tamaño pupilar determina la cantidad de luz que accede a la retina. Las fibras simpáticas del ganglio cervical superior inervan los músculos del iris que dilatan la pupila, mientras que las fibras parasimpáticas inervan las fibras musculares circulares del iris que producen constricción pupilar. Habitualmente, los controles parasimpático y simpático están equilibrados para lograr la abertura pupilar adecuada, aunque el ajuste fino del tamaño pupilar puede estar fundamentalmente bajo control

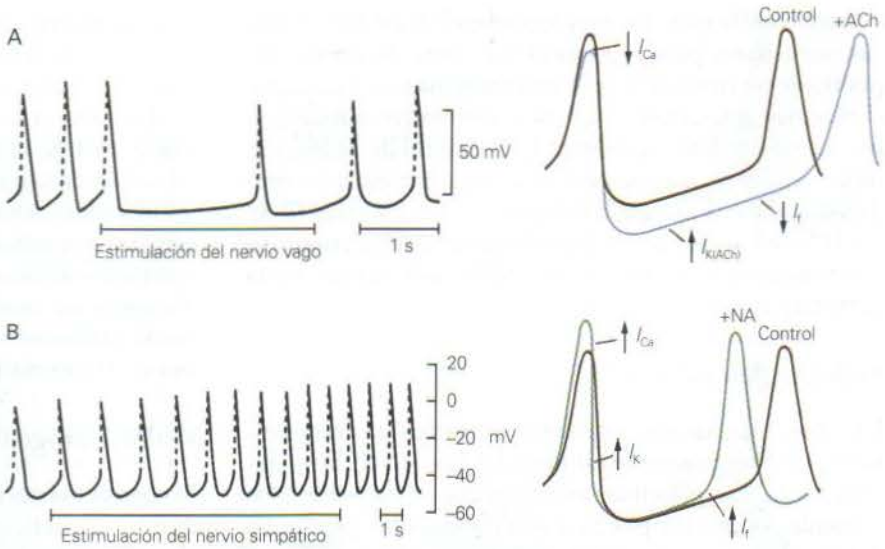


Figura 49-5. La acetilcolina (ACh) y la noradrenalina (NA) actuando sobre las mismas células producen diferentes ritmos de activación en los cardiocitos del nódulo sinoauricular.

A. La estimulación del nervio vago colinérgico lentifica la activación y acorta la amplitud del potencial de acción en la célula diana. (Adaptado de Toda y West, 1967.)

B. La estimulación del nervio simpático adrenérgico del seno venoso de la rana aumenta el ritmo de activación de la célula cardíaca. (Adaptado de Hutter y Trautwein, 1956.)

parasimpático. En condiciones de excitación o alarma este equilibrio se desplaza, inhibiéndose la constricción pupilar y aumentando el tono de los músculos pupilodilatadores del iris. El enfoque del cristalino obedece casi en exclusiva al control parasimpático de los músculos ciliares, mientras que el músculo de Muller, que retrae los párpados, está bajo control simpático.

Reflejos cardiovasculares

La presión arterial está determinada por el gasto cardíaco y la resistencia al flujo sanguíneo a través de los vasos sanguíneos. El sistema simpático aumenta la frecuencia cardíaca y la potencia de contracción; el parasimpático disminuye la frecuencia cardíaca. La estimulación simpática aumenta la presión arterial incrementando el gasto cardíaco y la resistencia periférica (constriñendo las arteriolas pequeñas). El efecto de la estimulación parasimpática sobre la resistencia periférica es menor, aunque existen algunas respuestas vasodilatadoras, como en el sonrojo. En la vasodilatación parasimpática pueden intervenir mensajeros químicos no convencionales, como el óxido nítrico. En condiciones de reposo, casi todas las arteriolas sistémicas tienen un grado de vasoconstricción hasta aproximadamente la mitad de su diámetro máximo por la actividad tónica simpática. Una disminución del tono simpático produce vasodilatación; el aumento, más vasoconstricción. Sin la actividad tónica del sistema simpático, la estimulación simpática sólo podría incrementarse, de modo que sólo controlaría la vasoconstricción.

El tono vasoconstrictor simpático es el resultado de la activación continua de neuronas, fundamentalmente adrenérgicas, del bulbo ventrolateral rostral, que inervan las neuronas preganglionares simpáticas vasoconstrictoras. La activación de las neuronas sensibles a la presión (*barorreceptores*) que inervan el cayado aórtico y el seno carotídeo, envían una señal del aumento de presión arterial al núcleo solitario. Las neuronas de este núcleo excitan las interneuronas del bulbo ventrolateral caudal, que a su vez inhiben las neuronas vasomotoras tónicas y excitan las neuronas vagales cardiomotoras. El resultado, el *reflejo barorreceptor*, es un descenso de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca.

Merece la pena considerar en detalle las acciones de la noradrenalina y la acetilcolina (ACh) sobre el corazón, como ejemplos de los complejos sistemas reguladores celulares que participan en el control autónomo. La noradrenalina actúa sobre el músculo cardíaco estimulando la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción. Aumenta la fuerza de contracción (inotropismo) actuando sobre los receptores β-adrenérgicos que activan el sistema de segundo mensajero del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que a su vez aumenta la corriente de Ca^{2+} de larga duración (tipo L) en el músculo (Capítulo 14). La activación de los receptores β-adrenérgicos disminuye también el umbral de activación de las células marcapaso cardíacas del nódulo sinoauricular, aumentando así la frecuencia cardíaca. Estos efectos de la noradrenalina pueden reforzarse mucho por la adrenalina circulante liberada por la médula suprarrenal.

La ACh es liberada por las terminales nerviosas parasimpáticas, como reveló por primera vez Otto Loewi con su experimento clásico en el que demostró la existencia de neurotransmisores químicos (Recuadro 49-1). La ACh lentifica el corazón actuando sobre los receptores en los cardiocitos de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular del músculo cardíaco, aumentando así la conductancia al K^+ de reposo en estas células. El aumento de la conductancia al K^+ hiperpolariza las células sinoauriculares, y así frena la conductancia a través del nódulo

auriculoventricular. La hiperpolarización de las células sinoauriculares parece implicar un efecto de control de puerta de un canal de K^+ por una proteína G activada por el receptor muscarínico. La ACh disminuye también la frecuencia cardíaca aumentando el umbral de activación de las células de marcapasos de forma contraria a la noradrenalina, frenando así la frecuencia cardíaca (Fig. 49-5). La ACh reduce la fuerza de contracción disminuyendo la concentración intracelular de AMPc, reduciendo así la corriente de Ca^{2+} de tipo L.

Reflejos glandulares

Las glándulas nasales, lagrimales y muchas gastrointestinales son enérgicamente estimuladas por aferencias parasimpáticas. Las glándulas entéricas que el parasimpático estimula con mayor potencia son las situadas en el tubo digestivo alto, en especial las de la boca y el estómago. La secreción glandular de las partes inferiores del tubo digestivo está en gran parte bajo control autónomo del sistema nervioso entérico. Las glándulas salivales responden con secreción tanto a la estimulación parasimpática como simpática. La estimulación simpática produce una secreción viscosa con gran cantidad de amilasa, mientras que el parasimpático genera una saliva más abundante y acuosa.

La actividad simpática en general reduce la secreción glandular, porque provoca vasoconstricción, mientras que la estimulación parasimpática aumenta el flujo sanguíneo local, promoviendo la secreción. Las glándulas sudoríparas son una excepción a esta regla, porque la estimulación simpática aumenta el sudor. Buena parte de las fibras simpáticas son colinérgicas en vez de adrenérgicas, pero en los seres humanos muchas fibras que se dirigen a las glándulas sudoríparas están bajo control (α)-adrenérgico.

Reflejos gastrointestinales

La función gastrointestinal está controlada por muchos reflejos autónomos. Algunos dependen de aferencias de los sistemas nervioso parasimpático y simpático (p. ej., el control de la secreción de ácido gástrico por el estómago), mientras que otros están fundamentalmente bajo control local del sistema nervioso entérico. Por ejemplo, el *peristaltismo* —la onda de contracciones musculares a lo largo del intestino que propulsa el contenido intestinal hacia el ano— está controlado en su totalidad por el sistema nervioso entérico.

Cuando el alimento penetra en el intestino, empuja hacia fuera la pared intestinal, distendiendo así las neuronas sensitivas de la pared. Cuando están suficientemente distendidas, estas neuronas activan las interneuronas y las neuronas motoras del plexo mientérico para mover el alimento hacia delante. El peristaltismo comienza con la activación de las neuronas motoras excitadoras, cuyas fibras se proyectan en dirección hacia la boca, haciendo que el músculo circular del extremo bucal de la distensión se contraiga. Al mismo tiempo, la activación refleja de las neuronas motoras inhibidoras, cuyas fibras se proyectan en dirección al ano, relaja el músculo liso circular del extremo anal de la distensión. Las ondas de contracción y relajación de la pared intestinal impulsan el alimento por los intestinos. Durante el peristaltismo, los nervios parasimpáticos excitan las neuronas entéricas a través de los receptores nicotínicos, y contraen el músculo liso actuando sobre los receptores muscarínicos. Se piensa que el óxido nítrico es el mediador de la relajación muscular lisa en el peristaltismo.

Reflejos urogenitales

El control del vaciamiento de la vejiga no es habitual porque en él participan tanto los reflejos autónomos involuntarios como cierto grado de control voluntario. La aferencia excitadora a la pared vesical que causa contracción y promueve el vaciamiento es parasimpática. La activación de las neuronas posganglionares parasimpáticas en el plexo ganglionar pélvico cercano a la vejiga y en el interior de la pared vesical contrae el músculo liso vesical. Estas neuronas están inactivas cuando la vejiga empieza a llenarse, pero se activan de forma refleja por aferencias viscerales cuando la vejiga está distendida.

El sistema nervioso simpático relaja el músculo liso de la vejiga. Los axones de las neuronas simpáticas preganglionares se proyectan desde la médula espinal dorsal y lumbar superior al ganglio mesentérico inferior. Desde allí, las fibras posganglionares se dirigen a la vejiga por el nervio hipogástrico. Cuando el sistema simpático está activado por la activación de baja frecuencia de las aferencias sensitivas que responden a la tensión en la pared de la vejiga, las neuronas parasimpáticas del ganglio pélvico se inhiben, relajando el músculo liso vesical y excitando el músculo esfínter interno. Así, durante el llenado de la vejiga el sistema simpático estimula directamente la relajación de la pared vesical, a la vez que mantiene el cierre del esfínter interno.

Las neuronas motoras somáticas del asta anterior de la médula sacra inervan las fibras del músculo estriado del esfínter externo de la uretra, haciendo que se contraiga. Estas neuronas motoras son estimuladas por aferentes viscerales que se activan cuando la vejiga está parcialmente llena. A medida que la vejiga se llena, las aferencias sensitivas medulares transmiten esta información a una región de la protuberancia que coordina la micción. Esta zona protuberancial, que a veces recibe el nombre de *núcleo de Barrington*, por el neurofisiólogo británico que la describió por primera vez, también recibe aferencias descendentes importantes del prosencéfalo, referentes a los estímulos conductuales para vaciar la vejiga. Las vías descendentes del núcleo de Barrington provocan la inhibición coordinada de los sistemas simpático y somático, relajando los dos esfínteres. El inicio del flujo de orina a

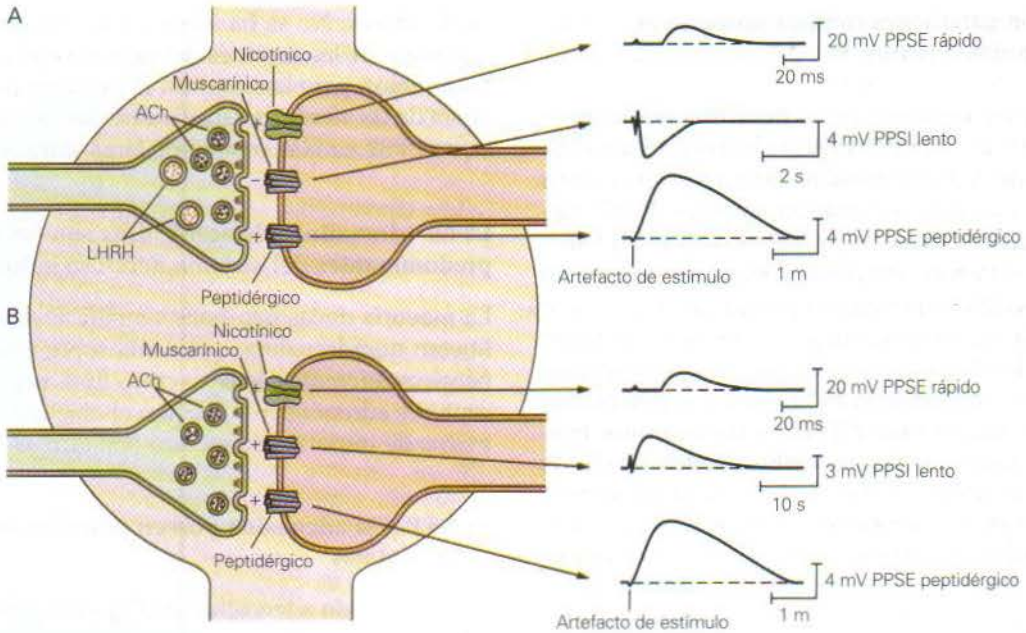


Figura 49-6. Tanto la acetilcolina (ACh) como un péptido análogo a la hormona liberadora de hormona luteinizante son liberados por las células presinápticas en la sinapsis de la cadena ganglionar simpática de la rana mugidora. Los dos transmisores producen distintos tipos de potenciales postsinápticos en diferentes neuronas posganglionares, por sus acciones sobre diversos receptores. (Adaptado de Jan y Jan, 1983.)

A. En un tipo de neurona posganglionar un único estímulo presináptico provoca un potencial postsináptico excitador rápido (PPSE rápido) en un receptor nicotínico de ACh. La estimulación repetitiva provoca un potencial postsináptico inhibitorio lento (PPSI lento) en un receptor muscarínico y un PPSE lento en un receptor peptidérgico.

B. En otra clase de neuronas posganglionares un único estímulo presináptico provoca también un PPSE rápido en el receptor nicotínico de ACh, pero la estimulación repetitiva produce un PPSE lento en el receptor muscarínico de ACh. Esta clase de neuronas provoca también el PPSE peptidérgico lento, pero sólo en respuesta a la estimulación de las fibras preganglionares que se muestran en A. El péptido se difunde desde estas terminales a receptores distantes.

través de la uretra provoca una contracción refleja de la vejiga, bajo control parasimpático.

En los pacientes con lesiones de la médula espinal a nivel cervical o dorsal, el reflejo medular que controla la micción está intacto, pero están interrumpidas las conexiones con la protuberancia. El resultado es que no se puede controlar la micción de forma voluntaria. Cuando se produce, por un reflejo medular como consecuencia de la distensión excesiva, la micción es incompleta. Consecuencia de ello son las infecciones urinarias frecuentes, y puede ser necesario vaciar la vejiga mecánicamente o mediante sondaje.

Los reflejos sexuales están organizados con un patrón análogo a los que controlan la función vesical. El tejido eréctil está controlado en gran parte por el sistema nervioso parasimpático, y en él participan neuronas que producen óxido nítrico como principal mediador. La secreción glandular está mediada por el parasimpático. La eyaculación de los varones está provocada por el control simpático de las vesículas seminales y el conducto deferente, y en la emisión participa también el control de los músculos estriados del suelo de la pelvis. Los estímulos supramedulares desempeñan también una función importante en la producción del patrón coordinado de respuesta sexual, aunque algunos reflejos sexuales simples se pueden activar también incluso después de la sección medular completa (p. ej., se puede estimular la erección del pene por estímulos sensitivos locales).

Las neuronas autónomas emplean diversos transmisores químicos

Las células ganglionares autónomas reciben e integran aferencias tanto del sistema nervioso central (a través de las terminales nerviosas preganglionares) como de la periferia (por ramas de nervios sensitivos que terminan en los ganglios). La mayoría de las fibras sensitivas son amielínicas y pueden liberar neuropéptidos como la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), sobre las células ganglionares. Las fibras preganglionares emplean fundamentalmente ACh y noradrenalina como transmisores.

La transmisión ganglionar implica potenciales sinápticos rápidos y lentos

La actividad preganglionar en las neuronas posganglionares induce tanto respuestas breves como prolongadas. La ACh liberada de las terminales preganglionares evoca potenciales postsinápticos excitadores rápidos (PPSE) mediados por receptores nicotínicos de ACh. El PPSE a menudo alcanza el tamaño suficiente como para generar un potencial de acción en la neurona posganglionar, y así se le considera la vía sináptica principal de la transmisión ganglionar en los dos sistemas: simpático y parasimpático.

La ACh provoca también PPSE lentos y potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI) en las neuronas posganglionares. Estos potenciales lentos pueden regular la excitabilidad de estas células. Se han estudiado más a fondo en los ganglios simpáticos, pero se sabe que también se producen en algunos ganglios parasimpáticos. Los PPSE o PPSI lentos están mediados por receptores muscarínicos de ACh (Fig. 49-6). El potencial excitador lento se produce cuando se abren los canales de Na^+ y Ca^{2+} y se cierran los canales de K^+ de tipo M. Los canales de tipo M normalmente están activos al potencial de reposo de la membrana, de forma que su cierre induce la despolarización de la membrana (Capítulo 13). El potencial inhibitorio lento es consecuencia de la apertura de los canales de K^+, permitiendo que los iones de K^+ fluyan hacia el exterior de las terminales nerviosas, produciendo hiperpolarización.

El PPSE colinérgico rápido alcanza un máximo en 10-20 ms; los potenciales sinápticos colinérgicos lentos tardan hasta medio segundo en alcanzar su máximo y duran un segundo o más (Fig. 49-6). Los neuropéptidos, presentes en las terminales de las neuronas preganglionares y en las terminaciones nerviosas sensitivas, provocan potenciales sinápticos aún más lentos, de hasta un minuto de duración. Las acciones de un péptido se han estudiado con detalle y revelan importantes características de la transmisión peptidérgica.

En algunas terminales preganglionares de los ganglios simpáticos de la rana mugidora, pero no en todas, la ACh se colocaliza con un péptido afín a la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH; luliberina). La estimulación de alta frecuencia de los nervios preganglionares induce la liberación del péptido, provocando un PPSE lento, de larga duración, en todas las neuronas posganglionares (Fig. 49-6), incluso en las que no son inervadas de forma directa por las fibras peptidérgicas. El péptido debe difundirse a distancias considerables para influir en las neuronas receptivas distantes. EL PPSE lento peptidérgico, como el potencial colinérgico excitador lento, también se debe al cierre de los canales de tipo M y a la apertura de los canales de Na^+ y Ca^{2+}. El potencial excitador peptidérgico altera la excitabilidad de las células ganglionares autónomas durante períodos prolongados después de una activación intensa de las aferencias preganglionares. No se ha identificado ningún equivalente mamífero de las acciones del péptido afín a la LHRH de los anfibios, pero la sustancia P, un neuropéptido que se libera de las aferentes sensitivas de los mamíferos, provoca un PPSE similar, lento y de larga duración.

La noradrenalina y la acetilcolina son los transmisores predominantes del sistema nervioso autónomo

La mayoría de las neuronas simpáticas posganglionares liberan noradrenalina, que actúa sobre receptores adrenérgicos diferentes. Existen cinco tipos principales de receptores adrenérgicos, que son el objetivo de varios fármacos de importancia médica (Cuadro 49-1).

El ATP y la adenosina poseen potentes acciones extracelulares

El trifosfato de adenosina (ATP) es un cotransmisor importante, asociado a la noradrenalina, en muchas neuronas simpáticas posganglionares. Actuando sobre los canales iónicos controlados por el ATP (receptores purinérgicos P_2), es responsable de algunas de las respuestas rápidas observadas en los tejidos diana (Cuadro 49-1). La proporción entre el ATP y la noradrenalina varía considerablemente en los diferentes nervios simpáticos. El componente de ATP es relativamente menor en los nervios dirigidos a los vasos sanguíneos en la cola de la rata y la oreja del conejo, mientras que la respuesta de las arteriolas submucosas del cobaya a la estimulación simpática parece mediada en exclusiva por el ATP.

El nucleótido adenosina se forma por hidrólisis del ATP y es reconocido por los receptores purinérgicos P_1 (Cuadro 49-1) localizados tanto pre- como postsinápticamente. Se piensa que desempeña un papel regulador en la transmisión autónoma, en especial en el sistema simpático. La adenosina puede amortiguar la función simpática tras una excitación simpática intensa, activando los receptores en las terminaciones nerviosas simpáticas que inhiben el que prosiga la liberación de noradrenalina y ATP. La adenosina ejerce también acciones inhibidores sobre el músculo cardíaco y el músculo liso, que tienden a oponerse a las acciones excitadoras de la noradrenalina.

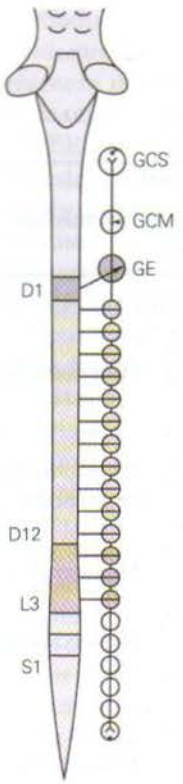
En las neuronas autónomas hay muchos neuropéptidos diferentes

Los neuropéptidos se colocalizan con la noradrenalina y la ACh en las neuronas autónomas. Las neuronas preganglionares colinérgicas de la médula espinal y el tronco encefálico y sus terminales de los ganglios autónomos pueden contener encefalinas, neurotensina, somatostatina o sustancia P. Las neuronas posganglionares simpáticas noradrenérgicas pueden expresar también diversos neuropéptidos. El neuropéptido Y se encuentra hasta

Cuadro 49-1. Farmacología del sistema nervioso autónomo

Clase de receptor	Funciones[1]	Fármacos que actúan selectivamente sobre estos receptores	Uso médico
Noradrenalina			
Adrenérgico α_1	Efectos contráctiles de la NA sobre el músculo liso, en especial el vascular, urogenital y esfinteriano	Prazosina (antagonista)	Hipertensión
Adrenérgico α_2	Control presináptico de la liberación de NE, ATP y ACh de las terminaciones nerviosas	Yohimbina (antagonista)	Retraso de la eyaculación
Adrenérgico β_1	Efectos estimulantes de la NA y la adrenalina circulante sobre el corazón	Atenolol (antagonista)	Hipertensión
Adrenérgico β_2	Efecto relajante de la NE sobre el músculo liso del tubo digestivo, el sistema urogenital y las vías respiratorias	Salbutamol (agonista)	Broncodilatador para el asma
Adrenérgico β_3	Estimula la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo	Ninguno	Potencial en la obesidad
Acetilcolina			
Colinérgico nicotínico (tipo ganglionar)	Excitación rápida de las neuronas posganglionares en los ganglios autónomos	Hexametonio (antagonista)	Hipertensión (en el pasado)
Colinérgico muscarínico M_1	Inhibe la liberación de ACh y NA de las terminales nerviosas autónomas	Pirenzepina (antagonista)	Antiulceroso
Colinérgico muscarínico M_2	Efectos de la ACh sobre el corazón y el músculo liso	Atropina (antagonista no selectivo)	Midriática
Colinérgico muscarínico M_3	Secreción de los tejidos glandulares inducida por ACh (p. ej., glándula salival)	Atropina (antagonista no selectivo)	Reducción del babeo en la enfermedad de Parkinson
Otros			
Purinérgico P_1 (cuatro subtipos)	Efectos reguladores de la adenosina sobre los tejidos efectores autónomos	Teofilina (antagonista)	Broncodilatador
Purinérgico P_2 (dos subtipos)	Respuestas rápidas y lentas al ATP en el músculo liso	Pocos fármacos; la suramina es antagonista P_{2Y}	Ninguno
Óxido nítrico (NO)	Efecto relajante sobre el músculo liso, especialmente en los vasos sanguíneos	Trinitrato de glicerol y nitroprusiato (generan NO)	Vasodilatación coronaria en la angina

[1] ACh = acetilcolina; ATP = trifosfato de adenosina; NA = noradrenalina.



Gato		Cobaya	
Noradrenérgico	Colinérgico	Noradrenérgico	Colinérgico
Neuropéptido Y Somatostatina Encefalinas	Polipéptido intestinal vasoactivo Péptido relacionado con el gen de la calcitonina Sustancia P Neurotensina	Neuropéptido Y Neuropéptido Y + dinorfina Dinorfina Somatostatina Encefalinas	Polipéptido intestinal vasoactivo Polipéptido intestinal vasoactivo + neuropéptido Y
Neuropéptido Y	Polipéptido intestinal vasoactivo	Neuropéptido Y	Polipéptido intestinal vasoactivo
Neuropéptido Y Neuropéptido Y + galanina Galanina Neurotensina	Polipéptido intestinal vasoactivo Polipéptido intestinal vasoactivo + péptido relacionado con el gen de la calcitonina + sustancia P Neurotensina	Neuropéptido Y Neuropéptido Y + dinorfina Dinorfina	Polipéptido intestinal vasoactivo Polipéptido intestinal vasoactivo + neuropéptido Y

Figura 49-7. Diversos neuropéptidos coexisten con la norepinefrina y la acetilcolina en las neuronas de los ganglios simpáticos, como se muestra aquí en el caso del gato y el cobaya. Los núcleos preganglionares simpáticos se extienden desde D1 hasta L3. **GCM** = ganglio cervical medio; **GCS** = ganglio cervical superior; **GE** = ganglio estrellado. (Adaptado de Elfvin y cols, 1993.)

en el 90 % de las células, y regula la transmisión simpática. En los tejidos en los que las terminaciones nerviosas están distantes de sus objetivos (más de 60 nm, como en la arteria del oído del conejo), el neuropéptido Y potencia tanto los componentes purinérgicos como adrenérgicos de la respuesta tisular, probablemente por acción postsináptica. Por el contrario, en los tejidos con una inervación simpática densa y donde el objetivo está más próximo (20 nm, como en el conducto deferente), el neuropéptido Y actúa presinápticamente inhibiendo la liberación de ATP y noradrenalina, amortiguando así la respuesta tisular. Los péptidos galanina y dinorfina a menudo se encuentran con el neuropéptido Y en las neuronas simpáticas, que pueden contener varios neuropéptidos. Las neuronas simpáticas posganglionares colinérgicas contienen CGRP y polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) (Fig. 49-7).

En las neuronas posganglionares parasimpáticas que expresan VIP junto con la ACh, el péptido puede contribuir a la respuesta del tejido diana por sus poderosos efectos vasodilatadores. Por ejemplo, la ACh desencadena la secreción de la glándula salival, mientras que el VIP es responsable del aumento local de flujo sanguíneo, que es importante para la respuesta secretora. En la Figura 49-8 se muestran algunas de las complejas funciones reguladoras que realizan los neuropéptidos.

Una red autónoma central coordina la función autónoma

En definitiva, las funciones autónomas han de coordinarse entre sí y con las necesidades conductuales del individuo en cada momento. Esta coordinación depende de un conjunto finamente interconectado de estructuras del tronco encefálico y el prosencéfalo que forman una red autónoma central.

Un componente clave de la red es el *núcleo solitario*. Este núcleo recibe aferencias viscerales de los pares craneales VII, IX y X y después usa esta información para regular la función autónoma de dos maneras (Fig. 49-9).

Primero, el núcleo solitario se proyecta hacia las neuronas que forman circuitos que coordinan respuestas autónomas simples en el tronco encefálico y la médula espinal. Por ejemplo, las aferentes viscerales que hacen relevo en el núcleo solitario regulan directamente el control motor vagal del estómago y la frecuencia cardíaca. Otras eferencias del núcleo solitario inervan neuronas en

la formación reticular ventrolateral bulbar y controlan la presión arterial regulando el flujo sanguíneo a diferentes lechos vasculares (Fig. 49-10).

Segundo, el núcleo solitario actúa integrando la función autónoma con respuestas endocrinas y conductuales más complejas, un proceso en el que desempeña un papel importante el hipotálamo, como veremos más adelante.

El flujo de salida sensitivo visceral del núcleo solitario es transmitido al prosencéfalo por el *núcleo parabraquial*, que es importante para las respuestas conductuales al sabor y otras sensaciones viscerales. Las lesiones del núcleo parabraquial impiden las respuestas conductuales condicionadas como consecuencia de estímulos gustativos. El núcleo parabraquial rodea el pedúnculo cerebeloso superior en la parte más elevada de la protuberancia, y envía aferencias al hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el complejo del núcleo amigdalino, el tálamo sensitivo visceral y la corteza. A su vez, el núcleo parabraquial recibe conexiones descendentes de esas regiones.

La *sustancia gris periacueductal* rodea el acueducto de Silvio en el mesencéfalo. Recibe aferencias del núcleo solitario, del núcleo parabraquial y del hipotálamo, y se proyecta hacia la formación reticular bulbar, donde genera patrones de respuesta autónoma coordinados desde el punto de vista conductual. Por ejemplo, durante una reacción de «lucha o huida», la sustancia gris periacueductal dirige el flujo sanguíneo de los órganos internos hacia las extremidades inferiores para favorecer la carrera.

El *complejo amigdaloide* desempeña una función esencial en la regulación de los componentes autónomos de las respuestas conductuales condicionadas. Las aferencias al núcleo amigdalino procedentes de áreas de la corteza y el tálamo que se ocupan de la conducta entran en los núcleos lateral y basal, mientras que el núcleo central recibe aferencias del sistema autónomo central. Circuitos internos complejos permiten al núcleo amigdalino asociar respuestas autónomas a conductas específicas. Por ejemplo, como veremos en el capítulo referente a las emociones (Capítulo 50), cuando una rata aprende que un estímulo auditivo va seguido de un choque eléctrico, el propio estímulo auditivo termina por producir por sí mismo una elevación de la frecuencia cardíaca y la congelación conductual que antes se relacionaba con el choque. Las lesiones del núcleo central del núcleo amigdalino que se proyecta al hipotálamo y el bulbo impiden estas respuestas.

Las *zonas viscerales del tálamo* y la *corteza sensitiva visceral* reciben aferentes sensitivas viscerales directamente del núcleo parabraquial. En los primates, el componente del gusto del núcleo solitario también se proyecta hacia el tálamo, lo que proporciona una transmisión aún más directa de la información del gusto a la consciencia. Las áreas talámicas sensitivas viscerales están localizadas en un núcleo de células pequeñas adyacente al complejo

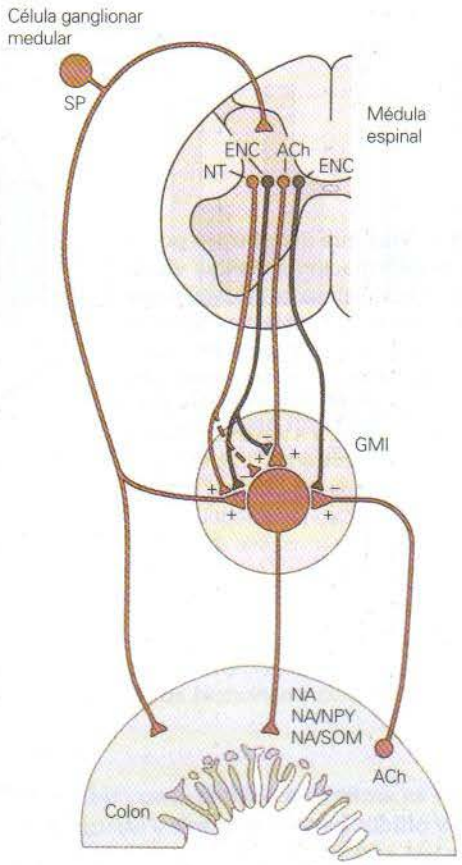


Figura 49-8. Las complejas funciones reguladoras de los neuropéptidos. Las neuronas sensitivas de la pared del **colon** que excitan las **células ganglionares linfáticas** del ganglio mesentérico inferior (GMI) emplean varios neuropéptidos como transmisores, junto con la acetilcolina (**ACh**). Las neuronas que contienen pancreocimina (colecistocinina) y el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) son mecanosensitivas. Otras fibras mecanosensitivas se originan en las células ganglionares medulares y contienen sustancia P (**SP**). Proporcionan sinapsis excitadoras a las células ganglionares simpáticas. Las fibras colinérgicas que se originan en los núcleos preganglionares de la médula espinal contienen encefalinas (**ENC**) o neurotensina (**NT**). Las neuronas colinérgicas forman una aferencia, excitadora a las células ganglionares. La vía de la encefalina inhibe la liberación de ACh y SP, mientras que la vía de la NT facilita la liberación de SP y genera un potencial excitador en algunas neuronas del GMI. Los neurotransmisores y los péptidos excitadores se indican en **marrón**; los inhibidores en **gris**. **NA** = noradrenalina; **NPY** = neuropéptido Y; **SOM** = somatostatina. (Adaptado de Elfvin y cols, 1993.)

ventral posterior (sensitivo somático), el *núcleo ventral posterior parvocelular*. Este núcleo talámico transmite el gusto y otras sensaciones somáticas (punzadas de hambre, plenitud abdominal, sensaciones de contener la respiración), a la corteza *insular anterior*, donde existe un mapa topográfico del sistema de los órganos internos. El gusto está localizado en la parte más anterior de la corte-

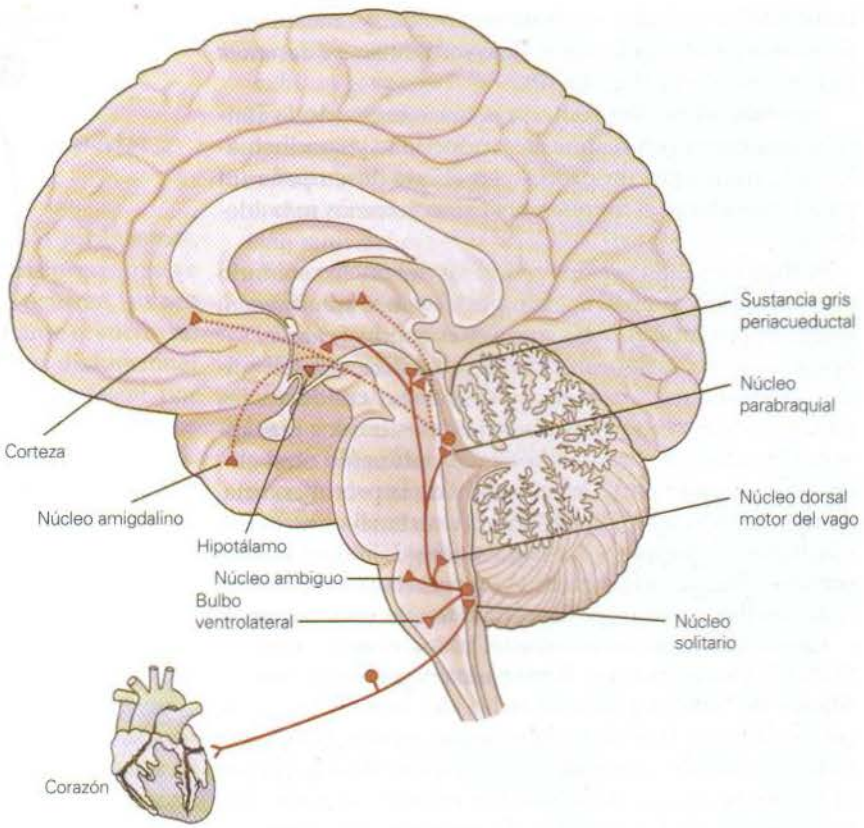


Figura 49-9. Vías que distribuyen por el encéfalo la información sensitiva visceral. La información aferente visceral (**línea continua**) entra en el encéfalo a través del núcleo solitario. Se distribuye a las neuronas preganglionares, a un área del bulbo ventrolateral que coordina los reflejos autónomos y respiratorios, y a través de una vía ascendente, al prosencéfalo. Las entradas menos directas (**línea de puntos**) que hacen relevo en el núcleo parabraquial llevan la información sensitiva visceral al hipotálamo, el núcleo amigdalino, el tabique (no mostrado), la corteza y la sustancia gris periacueductal.

za de la ínsula, mientras que las sensaciones gastrointestinales, y después las cardiorrespiratorias, se sitúan más hacia atrás.

La corteza sensitiva visceral interacciona con una porción del extremo anterior de la corteza del cuerpo calloso, denominada *área infralímbica*, que es una región motora visceral. Su estimulación eléctrica o química puede provocar contracciones gástricas o variaciones de la presión arterial. Tanto la corteza insular anterior como las áreas infralímbicas se proyectan hacia el núcleo amigdalino, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el núcleo parabraquial, el núcleo solitario y la formación reticular del bulbo. Las lesiones de la corteza sensitiva visceral provocan la pérdida de la apreciación consciente de sensaciones viscerales como el gusto. La corteza motora visceral es parte de una región de la corteza del cuerpo calloso cuya lesión provoca abulia, una situación en la que el paciente no muestra reacciones emocionales a los estímulos externos.

El hipotálamo integra las funciones autónomas y endocrinas con la conducta

El hipotálamo desempeña un papel muy importante en la regulación del sistema nervioso autónomo y en el pasado fue denominado el «ganglio de la cabeza» del sistema nervioso autónomo; pero estudios recientes de la función hipotalámica han dado como resultado un punto de vista algo diferente. Aunque en los estudios iniciales se observó que la estimulación eléctrica o las lesiones del hipotálamo pueden afectar profundamente a la función autónoma, investigaciones más recientes han demostrado que muchos de estos efectos se deben a la afectación de las vías descendentes o ascendentes de la corteza cerebral o del prosencéfalo basal que atraviesan el hipotálamo. Los estudios más modernos indican que el hipotálamo funciona integrando la respuesta autónoma y la función endocrina con el comportamiento, en particular con las necesidades homeostáticas básicas de la vida diaria.

El hipotálamo cumple esta función integradora regulando cinco necesidades fisiológicas básicas:

1. Controla la presión arterial y la composición electrolítica mediante un conjunto de mecanismos reguladores que van desde el control de la bebida y el apetito por la sal hasta el mantenimiento de la osmolalidad sanguínea y el tono vasomotor.
2. Regula la temperatura corporal por medio de actividades que abarcan el control de la termogénesis metabólica hasta comportamientos como buscar un ambiente más cálido o más frío.

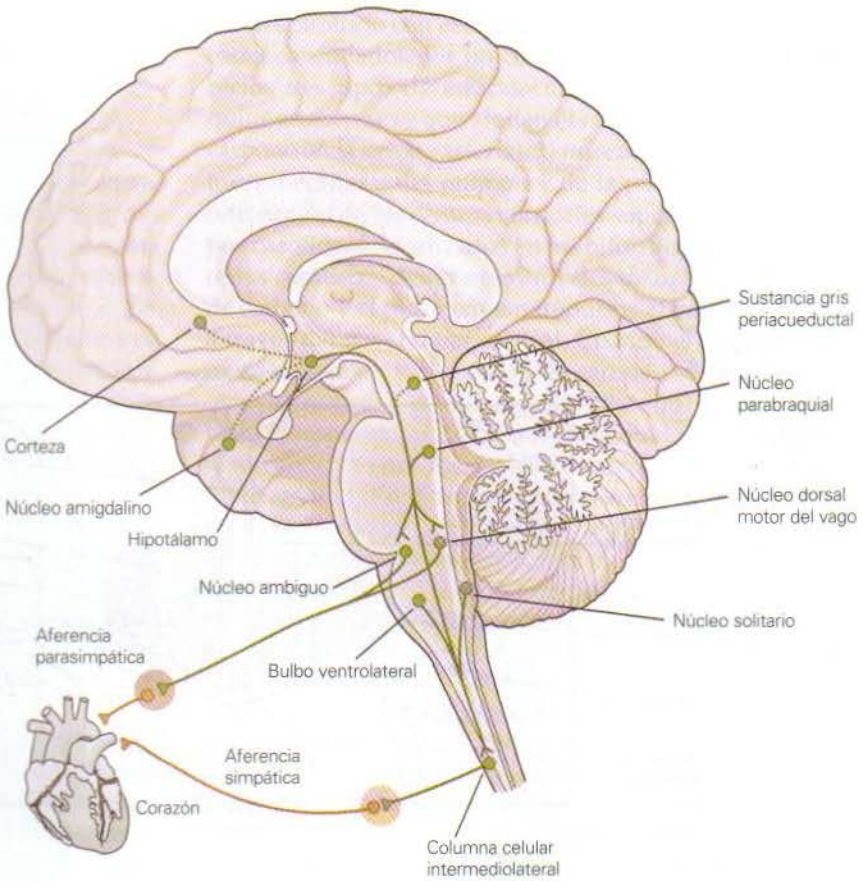


Figura 49-10. Vías que controlan las respuestas autónomas. Las eferencias directas a las neuronas preganglionares del sistema nervioso autónomo (**línea continua**) salen del hipotálamo paraventricular y lateral, el núcleo parabraquial, el núcleo solitario, ciertos grupos de monoamina, como las neuronas noradrenérgicas A5 (no mostradas), las neuronas serotoninérgicas del rafe (no mostradas), y las neuronas adrenérgicas del bulbo ventrolateral. Las eferencias menos directas de la corteza cerebral, el núcleo amigdalino y la sustancia gris periacueductal (**líneas discontinuas**) son transmitidas a los grupos celulares con aferencias directas a las aferencias preganglionares. Casi todos los grupos celulares que aparecen en estos dibujos están conectados ente sí, constituyendo una red autónoma central.

3. Controla el metabolismo energético regulando la toma de alimentos, la digestión y el metabolismo.
4. Regula la reproducción a través del control hormonal del apareamiento, el embarazo y la lactancia.
5. Controla la respuesta de emergencia al estrés, incluidas las respuestas físicas e inmunitarias al estrés regulando el flujo sanguíneo al músculo y a otros tejidos, así como la secreción de hormonas suprarrenales.

El hipotálamo regula estos procesos vitales básicos recurriendo a tres mecanismos principales. Primero, tiene acceso a información sensitiva de casi todo el cuerpo. Recibe aferencias directas del sistema sensitivo visceral y del sistema olfatorio, así como de la retina. Las entradas visuales son empleadas por el núcleo supraquiasmático para sincronizar el mecanismo de reloj interno con el ciclo día-noche del mundo exterior (Capítulo 3). Las aferencias somatosensitivas viscerales que transportan información sobre el dolor se transmiten al hipotálamo desde el asta posterior medular y dorsal del trigémino (Capítulos 23 y 24). Además, el hipotálamo tiene neuronas sensitivas internas que responden a las variaciones de temperatura local, la osmolalidad, la glucosa y el sodio, por mencionar unos pocos ejemplos. Finalmente, las hormonas circulantes, como la angiotensina II y la leptina, penetran en el hipotálamo por zonas especializadas a lo largo de los bordes del tercer ventrículo denominados *órganos circunventriculares*, donde interaccionan directamente con las neuronas hipotalámicas.

Segundo, el hipotálamo compara la información sensitiva con valores de referencia biológicos. Compara, por ejemplo, la temperatura local con la del área preóptica con un valor de referencia de 37 °C y, si el hipotálamo está caliente, activa los mecanismos de disipación de calor. Existen valores de referencia para una extensa variedad de procesos fisiológicos, como la glucemia, el sodio, la osmolalidad y los niveles de hormonas en suero.

Finalmente, cuando el hipotálamo detecta una desviación respecto a un valor de referencia, ajusta un conjunto de respuestas autónomas, endocrinas y conductuales para restablecer la homeostasis. Si el cuerpo está demasiado caliente, el hipotálamo desplaza el flujo sanguíneo de los lechos vasculares profundos a los cutáneos, y aumenta el sudor, para incrementar la pérdida de calor a través de la piel. También aumenta la secreción de vasopresina para conservar agua para el sudor. Al mismo

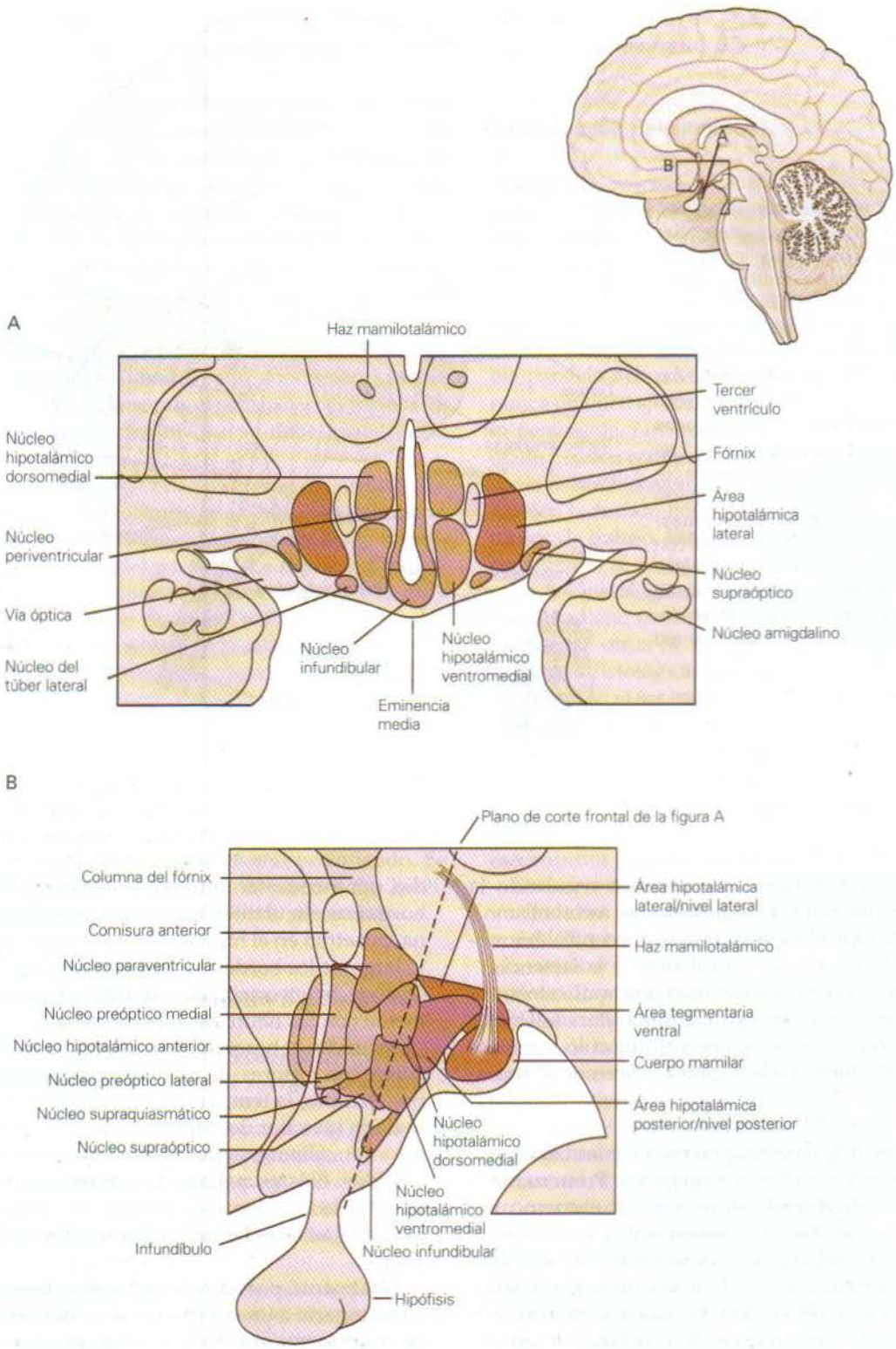


Figura 49-11. Estructura del hipotálamo.

A. Visión frontal del hipotálamo (corte a lo largo del plano que se muestra en la parte B).

B. Visión medial que muestra la mayoría de los núcleos principales. El hipotálamo a menudo se divide con fines analíticos en tres zonas en dirección rostrocaudal: el área preóptica, el nivel tuberal y el nivel posterior.

tiempo, el hipotálamo activa conductas coordinadas, como tratar de cambiar la temperatura ambiente local o buscar un lugar más fresco.

Todos estos procesos han de ser coordinados con precisión. Por ejemplo, los ajustes del flujo sanguíneo en diferentes lechos vasculares son importantes para actividades tan diversas como la termorregulación, la digestión, la respuesta a una emergencia y el acto sexual. Para conseguirlo, el hipotálamo contiene una serie de grupos celulares especializados con funciones diferentes.

El hipotálamo contiene grupos especializados de neuronas agrupados en núcleos

Aunque el hipotálamo es muy pequeño, y supone sólo unos 4 gramos del total de los 1400 gramos de peso del encéfalo humano adulto, está atestado de un conjunto complejo de grupos celulares y haces de fibras (Fig. 49-11). El hipotálamo se puede dividir en tres regiones: anterior, medio y posterior. La parte más anterior del hipotálamo, superpuesta al quiasma óptico, es el área preóptica. Los núcleos preópticos, que comprenden el marcapasos circadiano (núcleo supraquiasmático), se ocupan fundamentalmente de la integración de diferentes clases de información sensitiva necesarias para calibrar una desviación respecto al valor de referencia fisiológico. El área preóptica controla la presión arterial y la composición de la sangre; los ciclos de actividad, la temperatura corporal y muchas hormonas; así como la actividad reproductora.

El tercio medio del hipotálamo, superpuesto al tallo hipofisario, contiene los núcleos ventromedial, paraventricular, supraóptico e infundibular. El núcleo paraventricular comprende los componentes magnocelular y parvocelular neuroendocrinos que controlan la adenohipófisis y la neurohipófisis. Además, contiene neuronas que inervan las neuronas preganglionares parasimpáticas y simpáticas del bulbo raquídeo y la médula espinal, desempeñando así un papel importante en la regulación de las respuestas autónomas. Los núcleos infundibular y periventricular, situados a lo largo de la pared del tercer ventrículo, contienen, al igual que el núcleo paraventricular, neuronas neuroendocrinas parvocelulares, mientras que el núcleo supraóptico contiene más neuronas neuroendocrinas magnocelulares. Los núcleos ventromedial y dorsomedial se proyectan sobre todo localmente en el interior del hipotálamo y a la sustancia gris periacueductal, para regular funciones complejas de integración como el control del crecimiento, la alimentación, la maduración y la reproducción.

Finalmente, el tercio posterior del hipotálamo comprende el cuerpo mamilar y el área hipotalámica posterior situada sobre él. Además de los núcleos mamilares, cuya función sigue siendo un enigma, esta región comprende el núcleo tuberomamilar, un grupo celular histaminérgico importante para la regulación de la vigilia y la excitación.

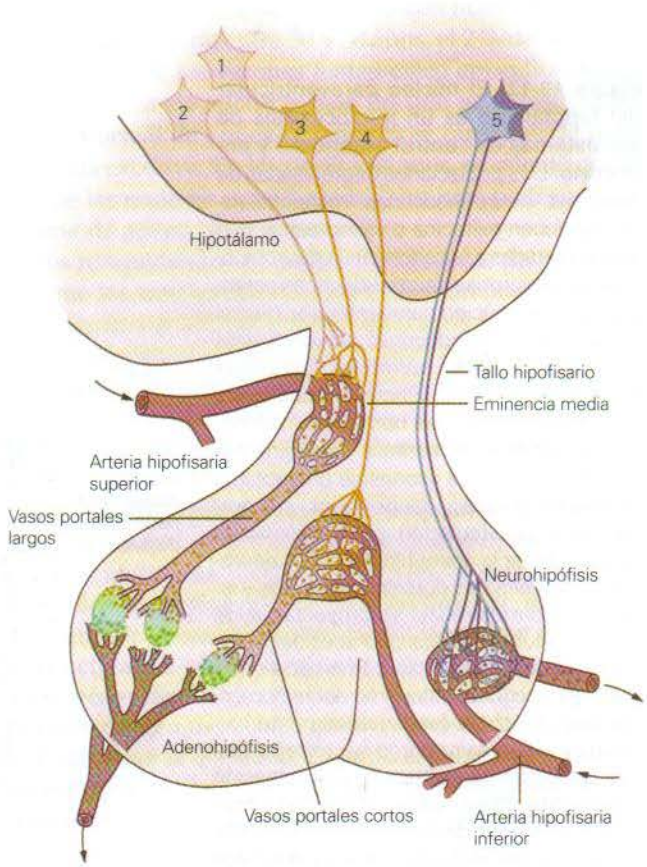


Figura 49-12. El hipotálamo controla la hipófisis tanto directamente como de forma indirecta a través de las neuronas liberadoras de hormonas. Las neuronas peptidérgicas (**5**) liberan oxitocina o vasopresina a la circulación general a través de la **neurohipófisis** (hipófisis posterior). Dos tipos generales de neuronas participan en la regulación de la adenohipófisis (hipófisis anterior). Las neuronas peptidérgicas (**3, 4**) sintetizan y liberan hormonas a la circulación portal-hipofisaria. El segundo tipo de neurona es el enlace entre las neuronas peptidérgicas y el resto del encéfalo. Se cree que estas neuronas, algunas de las cuales son monoaminérgicas, establecen sinapsis con las neuronas peptidérgicas sobre el cuerpo celular (**1**) o sobre la terminal del axón (**2**).

Los principales núcleos del hipotálamo en su mayor parte están situados en la parte medial del hipotálamo, emparedados entre dos sistemas de fibras importantes. Un sistema masivo de fibras longitudinales, el *fascículo prosencefálico medial*, discurre por la parte lateral del hipotálamo. El fascículo prosencefálico medial conecta el hipotálamo con el tronco encefálico por abajo, y con el prosencéfalo basal, el núcleo amigdalino y la corteza cerebral por arriba. Grandes neuronas dispersas entre las fibras del fascículo prosencefálico medial proporcionan eferencias hipotalámicas de largo alcance que llegan hasta la corteza

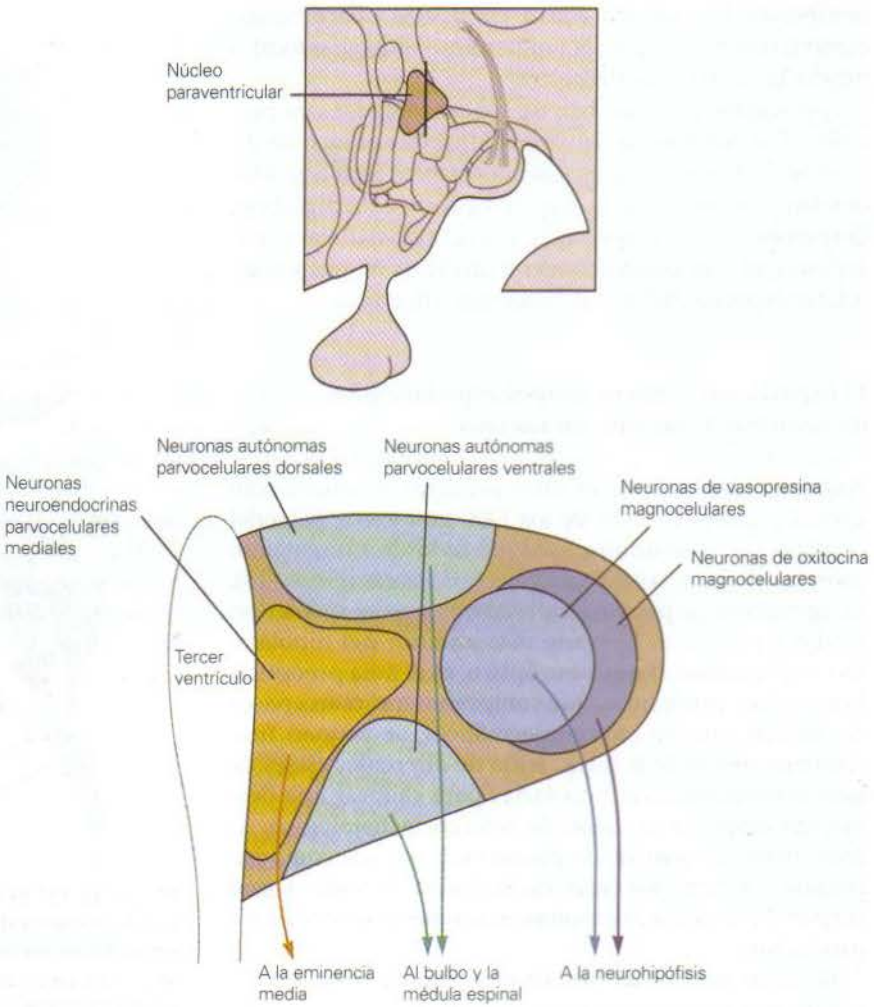


Figura 49-13. El núcleo paraventricular del hipotálamo es un microcosmos de los sistemas de control autónomo y endocrino. Dos poblaciones diferenciadas de neuronas neuroendocrinas magnocelulares producen oxitocina o vasopresina, que son secretadas a la sangre en la neurohipófisis. Las neuronas neuroendocrinas parvocelulares del núcleo paraventricular medial (neuronas neuroendocrinas parvocelulares mediales) contienen hormonas liberadoras hipotalámicas, como la hormona liberadora de corticotropina y las hormonas inhibidoras de la liberación, como la dopamina y la somatostatina. Sus axones se proyectan a la eminencia media, donde liberan sus hormonas a la circulación portal hipofisaria para controlar la adenohipófisis. Las neuronas parvocelulares dorsales, ventrales y laterales (no mostradas) se proyectan a los grupos celulares preganglionares del bulbo y a la médula espinal, así como hacia otros núcleos de control autónomo del tronco encefálico. Emplean fundamentalmente oxitocina y vasopresina como neurorreguladores. Sin embargo, se trata de una población totalmente diferenciada de las neuronas magnocelulares de oxitocina y vasopresina, porque pocas de ellas, si es que lo hace alguna, envían axones tanto a la neurohipófisis como al tronco encefálico.

cerebral y la médula sacra. Participan en la organización de conductas, así como en las respuestas autónomas.

Un segundo sistema de fibras, más pequeño, está localizado en posición medial a los principales núcleos hipotalámicos, en la pared del tercer ventrículo. Este sistema de fibras periventriculares contiene fibras longitudinales que conectan el hipotálamo con la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo. Se piensa que esta vía tiene importancia en la activación de los patrones conductuales estereotipados simples, como las posturas durante la conducta sexual. El sistema periventricular es también portador de los axones que se dirigen desde las neuronas neuroendocrinas parvocelulares localizadas en la región periventricular, que comprende los núcleos paraventricular e infundibular, hasta la eminencia media, para el control de la adenohipófisis. Éstos se reúnen en la eminencia media con los axones de las neuronas magnocelulares, que continúan descendiendo hacia abajo, por el tallo hipofisario, a la neurohipófisis.

El hipotálamo controla el sistema endocrino

El hipotálamo controla el sistema endocrino de forma *directa*, secretando productos neuroendocrinos a la circulación general desde la neurohipófisis, e *indirectamente*, vertiendo hormonas reguladoras al sistema portal local, que drena en los vasos sanguíneos de la adenohipófisis (Fig. 49-12). Los capilares muy fenestrados (perforados) de la neurohipófisis y de la eminencia media del hipotálamo facilitan la entrada de las hormonas a la circulación general o al sistema portal. El control directo e indirecto constituyen la base de nuestros conocimientos actuales sobre el control hipotalámico de la actividad endocrina.

Las neuronas magnocelulares secretan oxitocina y vasopresina directamente de la neurohipófisis

Las grandes neuronas de los núcleos paraventricular y supraóptico, que constituyen la región magnocelular del

Cuadro 49-2. Hormonas de la neurohipófisis

Nombre	Estructura	Función
Vasopresina	H-Cis-Tir-Fe-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-Gli-NH_2 S-S	Vasoconstricción, reabsorción de agua por el riñón
Oxitocina	H-Cis-Tir-Ile-Glu-Asn-Cis-Pro-Leu-Gli-NH_2 S-S	Contracción uterina y expulsión de la leche

hipotálamo, se proyectan hacia la hipófisis posterior (*neurohipófisis*). Algunas de las neuronas neuroendocrinas magnocelulares de los núcleos paraventricular y supraóptico secretan la hormona neurohipofisaria oxitocina, mientras que otras secretan vasopresina a la circulación general a través de la neurohipófisis (Fig. 49-13). Estos péptidos circulan hacia los órganos diana del cuerpo que controlan el equilibrio hídrico y la secreción de leche.

La oxitocina y la vasopresina son péptidos que contienen nueve residuos de aminoácidos (Cuadro 49-2). Como otras hormonas peptídicas, son escindidos a partir de prohormonas de mayor tamaño (véase Capítulo 15). Las hormonas son sintetizadas en el cuerpo celular y se desdoblan en el interior de las vesículas de transporte a medida que viajan a lo largo de los axones. El péptido neurofisina es un producto del procesamiento de la vasopresina y la oxitocina, y se secreta junto a la hormona en la neurohipófisis. La neurofisina formada en las neuronas que secretan vasopresina difiere hasta cierto punto de la producida en las neuronas que liberan oxitocina.

Las neuronas parvocelulares secretan péptidos que regulan la liberación de hormonas adenohipofisarias

En la década de los años 50 Geoffrey Harris propuso que la adenohipófisis está regulada de forma indirecta por el hipotálamo. Demostró que las venas portales hipofisarias, que llevan sangre del hipotálamo a la adenohipófisis, transmiten importantes señales de control de la secreción de la adenohipófisis. En la década de los años 70 se esclareció la estructura de una serie de hormonas peptídicas que transmiten esas señales. Estas hormonas pertenecen a dos clases: hormonas liberadoras y hormonas inhibidoras de la liberación (Cuadro 49-3). De todas las hormonas adenohipofisarias la única sometida a un control predominantemente inhibidor es la prolactina, de ahí que la sección del tallo hipofisario provoque insuficiencia de la corteza suprarrenal, el tiroides, las gónadas y la hormona del crecimiento, pero un aumento de la secreción de prolactina.

No se han realizado registros eléctricos sistemáticos de las neuronas que secretan hormonas liberadoras. Sin embargo se cree que se activan en salvas, debido a la naturaleza pulsátil de la secreción de las hormonas adenohipofisarias, que muestra picos periódicos a lo largo del día. La activación episódica puede resultar especialmente eficaz para provocar la liberación hormonal y limitar la inactivación de los receptores.

Las neuronas que elaboran hormonas liberadoras se encuentran principalmente a lo largo de la pared del tercer ventrículo. Las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, gonadoliberina) tienden a estar localizadas en el extremo anterior, a lo largo de la porción basal del tercer ventrículo. Las neuronas productoras de somatostatina, hormona liberadora de corticotropina (CRH, corticoliberina) y dopamina están en posición más dorsal y se encuentran en la parte medial del núcleo paraventricular. Hay neuronas productoras de hormona liberadora de hormona del crecimiento (GRH, somatoliberina), tirotropina, GnRH y dopamina en el núcleo infundibular, una expansión de la sustancia gris periventricular que cubre la eminencia media, en el suelo del tercer ventrículo (véase Fig. 49-10). La eminencia media contiene un plexo de finas asas capilares. Se trata de capilares fenestrados, y las terminales de las neuronas que contienen hormonas liberadoras terminan sobre esas asas. La sangre fluye a continuación de la eminencia media hacia un sistema venoso secundario (portal), que la transporta a la adenohipófisis (Véase Fig. 49-11)

Resumen

Las tres divisiones del sistema nervioso autónomo comprenden un sistema motor integrado que actúa en paralelo con el sistema motor somático y que es responsable de la homeostasis. Para el funcionamiento del flujo de salida motor son esenciales las aferencias sensitivas viscerales transmitidas desde el núcleo solitario a través de una red de núcleos centrales de control autónomo. El hipotálamo integra información somática, visceral y conductual de todas esas fuentes, y así coordina el flujo de salida autónomo y endocrino con el estado conductual.

Varias características del sistema autónomo permiten respuestas rápidas e integradas a las variaciones ambien-

Cuadro 49-3. Sustancias hipotalámicas que liberan hormonas adenohipofisarias o inhiben su liberación

Sustancia hipotalámica	Hormona adenohipofisaria
Liberadora	
Hormona liberadora de tirotropina (TRH, tiroliberina)	Tirotropina, prolactina
Hormona liberadora de corticotropina (CRH, corticoliberina)	Corticotropina, β-lipotropina
Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, gonadoliberina)	Hormona luteinizante (LH), hormona foliculoestimulante (FSH)
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, GRH, somatoliberina)	Hormona del crecimiento (GH, somatotropina)
Factor liberador de la prolactina (PRF)	Prolactina
Factor estimulador de la melanotropina (MRF)	Melanotropina (MSH), β-endorfina
Inhibidores	
Hormona inhibidora de la liberación de prolactina (PIH), dopamina	Prolactina
Hormona inhibidora de la liberación de hormona del crecimiento (GIH o GHRIH; somatostatina)	Hormona del crecimiento (somatotropina), tirotropina
Factor inhibidor de la melanotropina (MIF)	Melanotropina (MSH)

tales. La actividad de los órganos efectores es controlada con precisión por aferencias excitadoras e inhibitorias coordinadas de neuronas posganglionares con actividad tónica. Además, el sistema simpático es muy divergente, permitiendo la respuesta de todo el organismo a condiciones extremas.

Aparte de los neurotransmisores de pequeña molécula (ACh y noradrenalina) se piensa que las neuronas autónomas liberan una amplia gama de péptidos en sus células posganglionares o sus objetivos. Muchos de estos péptidos pueden actuar para modificar la eficacia de la transmisión colinérgica o adrenérgica. El sistema nervioso autónomo emplea una extensa variedad de mediadores químicos, varios de los cuales pueden coexistir en una sola neurona autónoma. La liberación de diferentes combinaciones de mediadores químicos a partir de las neuronas autónomas puede ser una forma de «codificación química» de la transferencia de información en las diferentes ramas del sistema nervioso autónomo, aunque en la actualidad sólo estamos empezando a descifrar el código.

Como veremos también en los dos capítulos siguientes, el sistema nervioso autónomo es un sistema de control homeostático con una capacidad de adaptación llamativa. Puede funcionar localmente a través de ramas de fibras sensitivas primarias que terminan en los ganglios autónomos, o intrínsecamente, a través de todo el sistema nervioso, sobre las funciones del aparato digestivo. Centros de control del tronco encefálico participan en varios reflejos autónomos, mientras que el hipotálamo integra respuestas emocionales y conductuales que surgen en el prosencéfalo con las necesidades metabólicas de cada momento para producir un control autónomo y una conducta sumamente coordinados.

Susan Iversen
Leslie Iversen
Clifford B. Saper

Lecturas seleccionadas

Bacq ZM. 1974. *Chemical Transmission of Nerve Impulses: A Historical Sketch.* New York: Pergamon.

Burnstock G. 1972. Purinergic nerves. Pharmacol Rev 24:509-581.

Burnstock G, Hoyle CHV (eds). 1995. *The Autonomic Nervous System.* Vol. 1, *Autonomic Neuroeffector Mechanisms.* London: Harwood Academic.

Cannon WB. 1932. *The Wisdom of the Body.* New York: Norton.

Costa M, Brookes SJ. 1994. The enteric nervous system. Am J Gastroenterol 89 (Suppl):S129-137.

Furness JB, Bornstein JC, Murphy R, Pompolo S. 1992. Roles of peptides in transmission in the enteric nervous system. Trends Neurosci 15:66-71.

Langley JN. 1921. *The Autonomic Nervous System.* Cambridge: Heffer & Sons.

Milner P, Burnstock G. 1995. Neurotransmitters in the autonomic nervous system. In: AD Korczyn (ed). *Handbook of Autonomic Nervous System Dysfunction*, pp. 5-32. New York: Marcel Dekker.

Referencias

Brown DA, Adams PR. 1980. Muscarinic suppression of a novel voltage-sensitive K^+ current in a vertebrate neurone. Nature 283:673-676.

Elfvin LG, Lindh B, Hokfelt T. 1993. The chemical neuroanatomy of sympathetic ganglia. Annu Rev Neurosci 16:471-507.

Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Daly JW, Harden TK, Jacobson KA, Leff P, Williams M. 1994. Nomenclature and classification of purinoceptors. Pharmacol Rev 46:143-156.

Furness JB, Costa M. 1980. Types of nerves in the enteric nervous system. Neuroscience 5:1-20.

Gershon M. 1998. *The Second Brain*. New York: Harper Collins.

Guillemin R. 1978. Control of adenohypophysial functions by peptides of the central nervous system. Harvey Lect 71:71-131.

Hugdahl K. 1995. Classical conditioning and implicit learning: The right hemisphere hypothesis. In: RJ Davidson, K Hugdahl (eds). *Brain Asymmetry*, pp. 235-268. Cambridge, MA: MIT Press.

Hugdahl K, Berardi A, Thompson WL, Kosslyn SM, Macy R, Baker DP, Alpert NM, LeDoux JE. 1995. Brain mechanisms in human classical conditioning: a PET blood flow study. Neuroreport 6:1723-l 728.

Hutter OF, Trautwein W. 1956. Vagal and sympathetic effects on the pacemaker fibers in the sinus venosus of the heart. J Gen Physiol 39:715-733.

Jan LY, Jan YN. 1983. A LHRH-like peptidergic neurotransmitter capable of action at a distance in autonomic ganglia. Trends Neurosci 6:320-325.

Loewy AD, Spyer KM (eds). 1990. *Central Regulation of Autonomic Function*. New York: Oxford Univ. Press.

Randall WC (ed). 1984. *Nervous Control of Cardiovascular Function*. New York: Oxford Univ. Press.

Reuter H, Scholz H. 1977. The regulation of the calcium conductance of cardiac muscle by adrenaline. J Physiol (Lond) 264:49-62.

Silverman AJ, Zimmerman EA. 1983. Magnocellular neurosecretory system. Annu Rev Neurosci 6:357-380.

Swanson LW, Sawchenko PE. 1983. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei. Annu Rev Neurosci 6:269-324.

Toda N, West T. 1967. Interactions of K, Na and vagal stimulation in the S-A node of the rabbit. Am J Physiol 22:416-423.

Tranel D, Damasio AR. 1985. Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. Science 228:1453-1454.

Yuan SY, Bornstein JC, Furness JB. 1995. Pharmacological evidence that nitric oxide may be a retrograde messenger in the enteric nervous system. Br J Pharmacol 114:428-432.

50

Estados emocionales y sentimientos

Los componentes periféricos de la emoción preparan al cuerpo para la acción y comunican nuestros estados emocionales a otras personas

Una teoría de la emoción ha de explicar la relación entre los estados cognitivos y fisiológicos

- Según la teoría de James-Lange, las emociones son respuestas cognitivas a la información procedente de la periferia
- La teoría de Cannon-Bard resalta el papel mediador del hipotálamo y otras estructuras subcorticales en los aspectos cognitivos y periféricos de la emoción
- De acuerdo con la teoría de Schachter, los sentimientos son traducciones cognitivas de señales periféricas ambiguas
- Según la teoría de Arnold, las respuestas autónomas no son un componente esencial de la emoción

El hipotálamo coordina la expresión periférica de los estados emocionales

La búsqueda de la representación cortical del sentimiento ha conducido al sistema límbico

El núcleo amigdalino es la parte del sistema límbico que participa de forma más específica en la experiencia emocional

- Las respuestas emocionales aprendidas se procesan en el núcleo amigdalino
- El núcleo amigdalino puede participar en las respuestas de placer y de temor a los estímulos
- El núcleo amigdalino media tanto la expresión autónoma como la experiencia cognitiva de la emoción

Las cortezas frontal, del cíngulo y parahipocámpica participan en la emoción

El hipocampo sólo desempeña un papel indirecto en la emoción

Resumen

NUESTRA VIDA ESTÁ COLOREADA por el placer, la euforia, la tristeza, el abatimiento, la depresión, el miedo, la ansiedad, el enojo, la hostilidad, la calma y otras emociones. Contribuyen a la riqueza de nuestra experiencia y confieren pasión y carácter a nuestras acciones. Además, como veremos en el Capítulo 61, los trastornos de las emociones pueden influir de forma importante en varias enfermedades psiquiátricas graves. Un estado emocional tiene dos componentes, uno evidente que se manifiesta en una sensación física característica y el otro en forma de sentimiento consciente, notamos palpitar nuestro corazón *y* sentimos miedo conscientemente. Para mantener la distinción entre estos dos componentes a veces se emplea el término *emoción* para describir el estado corporal (es decir, el estado emocional) y el término *sentimiento* para aludir a la sensación consciente.

Como la percepción y la acción, los estados emocionales y los sentimientos están mediados por circuitos neuronales diferenciados en el interior del cerebro. De hecho, muchos fármacos y drogas que afectan a la mente, desde las drogas ilegales a los medicamentos, lo hacen actuando sobre determinados circuitos nerviosos que se ocupan de los estados emocionales y los sentimientos.

El sentimiento consciente está mediado por la corteza cerebral, en parte por la corteza del cíngulo y en parte por los lóbulos frontales. Los estados emocionales están mediados por un grupo de respuestas periféricas, autónomas, endocrinas y del sistema motor esquelético. En estas respuestas participan estructuras subcorticales: el núcleo amigdalino, el hipotálamo y el tronco encefálico. Cuando estamos asustados no sólo sentimos miedo sino que también experimentamos un aumento de la frecuencia cardíaca y de la respiración, sequedad de boca, tensión en los músculos y sudor en las palmas de las manos, todos ellos regulados por estructuras subcorticales. Para entender una emoción como el miedo necesitamos en-

Figura 50-1. Modelo de los sistemas nerviosos básicos que controlan las emociones. Es frecuente que las emociones se desencadenen por estímulos específicos. El estímulo afecta tanto a las estructuras neocorticales como a las subcorticales, como el núcleo amigdalino. A su vez, las estructuras corticales y el núcleo amigdalino, así como otras estructuras subcorticales, regulan los sistemas que median las manifestaciones periféricas de las conductas emocionales. La emoción concreta que se experimenta está en función del diálogo que se establece entre las estructuras neocorticales y las subcorticales, así como de la retroacción a partir de los receptores periféricos.

tender la relación entre los sentimientos cognitivos representados en la corteza y los signos fisiológicos asociados que orquestan las estructuras subcorticales.

En este capítulo examinaremos cómo se representa la emoción en el cerebro. El análisis nervioso de la emoción tiene que tomar en consideración como mínimo cuatro aspectos. Primero, hemos de entender de qué forma adquieren significado emocional los estímulos y qué papel desempeñan los procesos cognitivos conscientes y los procesos inconscientes automáticos para determinar si un estímulo concreto en un momento dado va a tener importancia emocional (Fig. 50-1). Segundo, es necesario comprender cómo se desencadenan ciertas respuestas autónomas y musculoesqueléticas una vez que un estímulo cobra importancia emocional. Tercero, hemos de identificar los circuitos de la corteza cerebral responsables de los sentimientos. Finalmente, tenemos que conocer cómo interaccionan los estados emocionales somáticos y los estados de sentimiento consciente, de qué forma la retroacción de los sistemas periférico, autónomo y motor esquelético sobre la corteza cerebral conforma la experiencia emocional. Como veremos, las diversas teorías sobre las emociones difieren en gran medida en su énfasis sobre la importancia de esta retroacción.

Los componentes periféricos de la emoción preparan al cuerpo para la acción y comunican nuestros estados emocionales a otras personas

Los aspectos periféricos, motores esqueléticos y autónomos de la emoción tienen funciones de preparación y de comunicación. La función preparatoria implica tanto una *excitación general*, que dispone al organismo en su conjunto para la acción, como una *excitación específica*, que prepara al organismo para una conducta concreta. Por ejemplo, la excitación sexual implica un aumento de la frecuencia cardíaca, una variación que en general prepara al organismo para el ejercicio físico. Además, entraña cambios más localizados, como la intumescencia, que son específicos de la conducta sexual. Los mecanismos de la excitación general y específica actúan de forma sinérgica para preparar a la periferia (músculos, glándulas, vasos sanguíneos) y a la corteza cerebral, para los acontecimientos en curso o que surgirán. Salvo cuando es extrema, la excitación aumenta el rendimiento intelectual y físico (Fig. 50-2).

Los componentes periféricos de la emoción también se comunican a los demás. En los seres humanos, la comunicación social de las emociones está mediada fundamentalmente por el sistema motor esquelético, en particular por los músculos que controlan las expresiones facial y postural.

Una teoría de la emoción ha de explicar la relación entre los estados cognitivos y fisiológicos

Hasta finales del siglo XIX el punto de vista tradicional sobre la provocación y la expresión de la emoción consistía en la siguiente secuencia. Primero, se reconoce un suceso importante, por ejemplo, usted ve quemarse su casa. Este reconocimiento provoca a su vez en la corteza cerebral una experiencia emocional consciente, miedo, que dispara señales a estructuras periféricas como el corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas suprarrenales y las sudoríparas. De acuerdo con este punto de vista tradicional, un suceso consciente emocional inicia respuestas autónomas reflejas en el cuerpo.

Según la teoría de James-Lange, las emociones son respuestas cognitivas a la información procedente de la periferia

En 1884, el psicólogo estadounidense William James rechazó el punto de vista tradicional de que las emociones

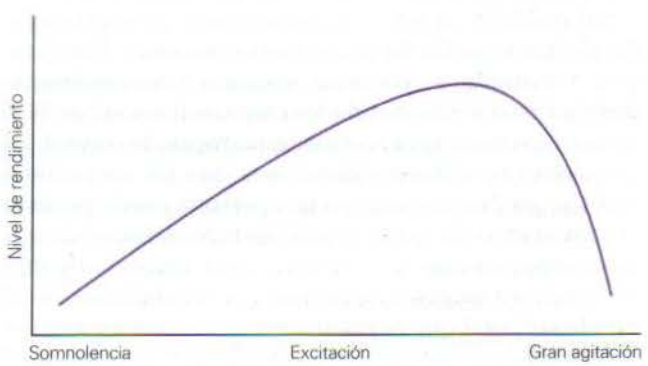


Figura 50-2. El nivel de excitación afecta al rendimiento. El rendimiento es óptimo con un nivel intermedio de excitación; el rendimiento es menos adecuado con niveles muy bajos o muy altos de excitación.

son iniciadas por la actividad cognitiva. En un artículo titulado *¿Qué es la emoción?* James propuso que la experiencia cognitiva de la emoción es secundaria a la expresión fisiológica de la emoción. Sugirió que cuando nos enfrentamos a una situación potencialmente peligrosa —por ejemplo, un oso sentado en medio de nuestro camino— la evaluación de la ferocidad del oso no genera por sí misma un estado emocional experimentando conscientemente. No experimentamos miedo hasta que hemos huido del oso. Es decir, actuamos de forma instintiva huyendo y después nos explicamos de forma consciente nuestra acción y las alteraciones de nuestro cuerpo (el aumento de la frecuencia cardíaca y de la respiración) como «impulsados por el miedo».

Basándose en esta idea, James y el psicólogo danés Carl Lange propusieron una hipótesis alternativa: el estado de sentimiento, la experiencia consciente de la emoción, se produce *después* de que la corteza recibe las señales sobre las alteraciones de nuestro estado fisiológico. Los sentimientos están precedidos de ciertas alteraciones fisiológicas, aumento o disminución de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca y de la tensión muscular. Por tanto, cuando usted ve un fuego siente miedo porque su corteza ha recibido señales de su corazón acelerado, el temblor de las rodillas y las palmas sudorosas. James escribió: «Estamos tristes porque lloramos, nos enfurecemos porque golpeamos, tenemos miedo porque temblamos, y no lloramos, golpeamos o temblamos porque estemos tristes, enfurecidos o temerosos según sea el caso.» De acuerdo con este punto de vista, las emociones son respuestas cognitivas a la información de la periferia.

En la actualidad existen argumentos experimentales que apoyan algunos aspectos de la teoría de James-Lange. Por ejemplo, se pueden correlacionar emociones distinguibles de forma objetiva con patrones específicos de respuesta autónoma, endocrina y voluntaria. Además, los pacientes en los que se ha seccionado accidentalmente la médula espinal, de forma que no sienten retroacción de su sistema nervioso autónomo, parecen experimentar una reducción en la intensidad de sus emociones.

Sin embargo, la teoría de James-Lange no logra explicar ciertos aspectos de la conducta emocional. Por ejemplo, a menudo se continúa excitado emocionalmente después de que han cedido los cambios fisiológicos. Si la retroacción fisiológica fuera el único factor de control, las emociones no deberían durar más que las alteraciones fisiológicas. No obstante, en una persona puede persistir el sentimiento de temor mucho tiempo después de que haya desaparecido la amenaza. A la inversa, algunos sentimientos surgen más deprisa que las alteraciones del estado corporal que normalmente se asocian a ellos. Por lo tanto en las emociones hay más que la simple interpretación cortical de la información de retroacción que llega de la periferia.

Quizá la mayor puesta en tela de juicio de la teoría se produjo en la década de los años 20 con el estudio de las respuestas periféricas a la emoción intensa realizado por Walter B. Cannon. El trabajo de Cannon indicaba que la emoción intensa desencadenaba una reacción de emergencia —una *respuesta de lucha o huida*— anticipada a otras respuestas conductuales y al gasto de energía. Cannon sugirió que esta respuesta de lucha o huida estaba mediada por el componente simpático del sistema nervioso y que actuaba como un todo, casi de forma todo-o-nada, con independencia de los estímulos específicos emocionalmente significativos que la desencadenaban. Por lo tanto, propuso que las respuestas fisiológicas a los estímulos emocionalmente importantes son demasiado inespecíficas como para transmitir a la corteza información concreta y detallada respecto a la naturaleza del suceso emocional.

La teoría de Cannon-Bard resalta el papel mediador del hipotálamo y otras estructuras subcorticales en los aspectos cognitivos y periféricos de la emoción

Para enfrentarse a las limitaciones de la teoría de James-Lange, Cannon y Philip Bard sugirieron que dos estructuras subcorticales, el hipotálamo y el tálamo, desempeñaban un papel esencial en la mediación de las emociones, regulando los signos periféricos de la emoción y proporcionando a la corteza la información necesaria para el procesamiento cognitivo de ésta. Esta idea se basaba en los estudios de Cannon y Bard con gatos en los que se había extirpado la totalidad de la corteza cerebral. Estos animales conservaban respuestas emocionales totalmente integradas, denominadas *falsa furia* porque las respuestas parecen carecer de los elementos de experiencia consciente característicos de la furia genuina natural.

La falsa furia también difiere de la genuina porque las respuestas se pueden desencadenar por estímulos muy leves, como un contacto suave, o incluso puede ser espontánea, sin provocación. Con independencia de cómo se provoca, cede rápidamente una vez que se ha retirado el estímulo. Además, la falsa furia carece de dirección, y los animales a veces se muerden a sí mismos. Cuando Bard analizó la falsa furia mediante cortes progresivos encontró que la respuesta coordinada desaparecía, dejando sólo elementos aislados de la respuesta, cuando se incluía al hipotálamo en la ablación (Fig. 50-3).

La cuestión respecto a si los sentimientos conscientes van después de los cambios corporales (James-Lange) o éstos siguen a los sentimientos siguió dominando durante muchos años el debate moderno respecto a los estados emocionales. Cada vez más se conciben las emociones como el resultado de una interacción dinámica, en curso, quizás a nivel del núcleo amigdalino, de factores periféricos mediados por el hipotálamo y factores centrales mediados por la corteza cerebral. Esta síntesis de las dos teorías, que ahora parece evidente, sólo se ha

abierto paso lentamente a lo largo de los tres últimos decenios.

De acuerdo con la teoría de Schachter, los sentimientos son traducciones cognitivas de señales periféricas ambiguas

La concepción de James-Lange de las emociones se ha revisado en dos aspectos importantes, primero por Stanley Schachter y más recientemente por Antonio Damasio. En la década de los años 60 Schachter comenzó a hacer hincapié en que la corteza de hecho elabora la emoción, en gran medida como lo hace con la visión, a partir de señales que recibe de la periferia, a menudo ambiguas. De acuerdo con la teoría de James-Lange, la experiencia emocional con frecuencia es la consecuencia directa de información que accede a la corteza cerebral desde la periferia. En lugar de esta relación simple, Schachter propuso que la corteza traduce activamente las señales periféricas, incluso inespecíficas, en sentimientos específicos. Sugirió que la corteza crea una respuesta cognitiva a la información periférica consecuente con las expectativas del individuo y el contexto social.

En un estudio, Schachter inyectó adrenalina a voluntarios; algunos sujetos fueron informados de los efectos secundarios (p. ej., las palpitaciones) y otros no. Se expuso después a todos ellos a situaciones molestas o divertidas. Los sujetos que habían sido advertidos de los efectos secundarios de la adrenalina mostraron menos sentimientos de ira o de placer. Schachter interpretó este hallazgo como un indicio de que los sujetos informados atribuyeron su excitación al fármaco, mientras que el otro grupo percibió su excitación como una respuesta emocional, en forma de intensos sentimientos de cólera o de placer, dependiendo de las condiciones. Experimentos más recientes han demostrado que la excitación general que produce el ejercicio puede llevar a una excitación específica, como la sexual.

Damasio continuó desarrollando el perfeccionamiento de Schachter de la teoría de James-Lange, que sostiene que el estado de sentimiento, la experiencia de la emoción, es esencialmente una historia que el cerebro elabora para interpretar las reacciones del cuerpo. De hecho, estudios recientes indican que las respuestas autónomas no son tan uniformes y estereotipadas como Cannon creía originalmente. Estados emocionales diferentes se acompañan en los casos típicos de patrones diferentes de respuestas autónomas, como alteraciones del flujo sanguíneo o de la frecuencia cardíaca.

Según la teoría de Arnold las respuestas autónomas no son un componente esencial de la emoción

Magda Arnold ha llevado más allá esta línea de pensamiento. Sostiene que la emoción es el producto de la evaluación inconsciente del potencial dañino o beneficioso de una situación, mientras que el sentimiento es la reflexión consciente de esta valoración inconsciente. Por lo tanto, el sentimiento es una tendencia a responder de determinada manera, no la propia respuesta. Las emociones difieren entre sí porque desencadenan diferentes tendencias de acción. Así, a diferencia de la teoría de James-Lange, el punto de vista de Arnold no requiere que tengamos que tener una respuesta autónoma para experimentar emoción.

Va surgiendo un consenso respecto a que la teoría de la «valoración» de Arnold constituye una buena descripción global respecto a cómo se generan las emociones: la evaluación inconsciente, implícita, de un estímulo va seguida de tendencias de acción, posteriormente de respuestas periféricas, y, finalmente, de experiencia cons-

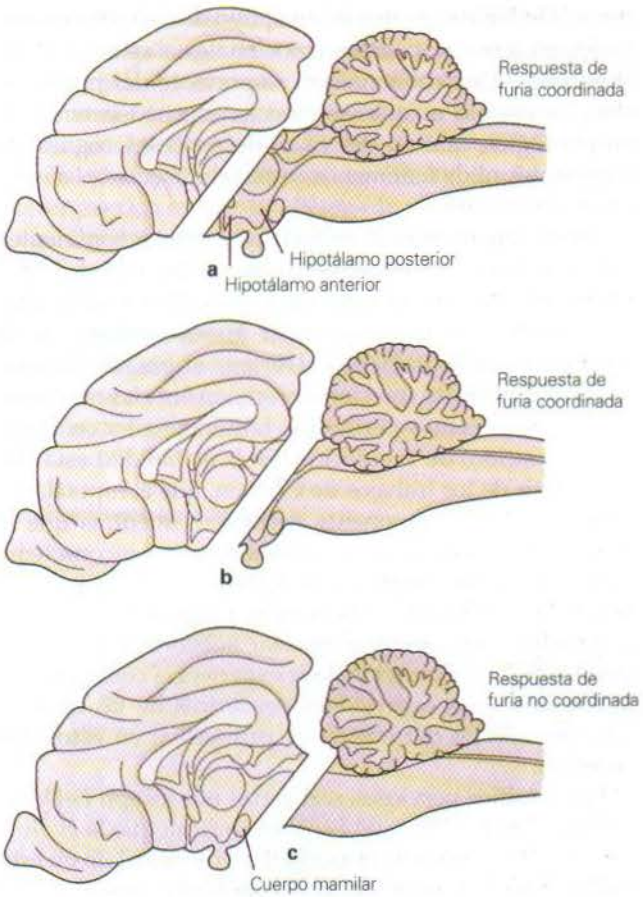


Figura 50-3. Este corte sagital y medio del cerebro del gato muestra los niveles de corte del encéfalo empleados para estudiar la falsa furia. El corte a través del prosencéfalo (**nivel a**) con desconexión de todo lo que está por encima del corte hace que un animal manifieste falsa furia. El corte a nivel del hipotálamo (**nivel b**) con desconexión de todo lo que está situado por encima provoca también falsa furia. Sin embargo, si también se desconecta el hipotálamo posterior (**nivel c**) sólo se pueden desencadenar elementos aislados de furia.

ciente. Un hallazgo esencial en apoyo de esta idea es que podemos tener respuestas emocionales a estímulos subliminares. Una consecuencia importante del punto de vista de Arnold es que las emociones pueden tener su propia lógica, que no deriva ni de procesos cognitivos conscientes ni de fenómenos somáticos asociados a estados emocionales.

¿Hasta qué punto son necesarios procesos conscientes o inconscientes, o retroacción desde los órganos de la periferia, para las emociones? Para responder a estos interrogantes tenemos que cimentar nuestro estudio de la emoción en la neurociencia. Durante el pasado decenio se han identificado con cierta precisión las vías nerviosas de los componentes periféricos (autónomos) y centrales (de evaluación) de la emoción. En la actualidad está claro, a partir de los trabajos de Cannon, que el hipotálamo participa en el componente periférico, mientras que el componente central, de evaluación, tanto inconsciente como consciente, implica a la corteza cerebral, especialmente la del cíngulo y la corteza prefrontal. El núcleo amigdalino, un complejo nuclear subcortical al que se atribuyen la coordinación de la experiencia consciente de la emoción y las expresiones periféricas de las emociones, en especial del miedo, es primordial en estos dos sistemas.

Los estudios nerviosos realizados por Joseph LeDoux, Michael Davis y Michael Fanslow indican que la evaluación inconsciente de la importancia emocional de un estímulo comienza antes del procesamiento consciente del mismo. Además, los sistemas nerviosos de almacenamiento de recuerdos inconscientes de estados emocionales (respuesta somática) son diferentes de los responsables del recuerdo del sentimiento consciente. La lesión del amigdalino, un sistema que se ocupa de la experiencia y el recuerdo del miedo, elimina la capacidad que tiene un estímulo cargado emocionalmente para desencadenar una respuesta emocional inconsciente. Por el contrario, la lesión del hipocampo, el núcleo del sistema medial del lóbulo temporal que se ocupa de la memoria consciente (Capítulo 62), interfiere el recuerdo de las características cognitivas del temor, dónde estaba el estímulo que provocó miedo y en qué contexto sucedió. Mientras los sistemas cognitivos nos presentan una elección de acción, los sistemas de valoración inconsciente limitan las opciones a unas cuantas elecciones de importancia adaptativa.

Una característica atractiva de este punto de vista es que alinea el estudio de la emoción con los estudios respecto al almacenamiento de la memoria, que indican que ésta tiene dos formas importantes: una memoria consciente (*explícita*) de los hechos y de los sucesos personales, y una memoria inconsciente (*implícita*) de la experiencia motora y sensitiva (Capítulo 62). La memoria de los estados emocionales (respuestas autónomas y somáticas) implica el almacenamiento de memoria implícita, mientras que en el recuerdo de los sentimientos está involucrado el almacenamiento de memoria explícita.

El hipotálamo coordina la expresión periférica de los estados emocionales

¿Cómo regula el hipotálamo la expresión fisiológica de la emoción? En la actualidad entendemos que el hipotálamo actúa sobre el sistema nervioso autónomo regulando circuitos reflejos viscerales organizados fundamentalmente a nivel del tronco encefálico. Esto fue demostrado por primera vez en 1932 por Stephen Ranson en animales anestesiados, empleando métodos estereotácticos que permiten la colocación precisa y reproducible de electrodos en diferentes regiones del hipotálamo. Estimulando estas diferentes regiones hipotalámicas Ranson provocó casi cualquier reacción autónoma imaginable, como alteraciones de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial y la motilidad intestinal, así como erizamiento del vello y contracción vesical.

En la década de los años 40 Walter Hess extendió el enfoque de Ranson a gatos despiertos no anestesiados, y observó que diferentes partes del hipotálamo producen conjuntos característicos de reacciones que parecen ser parte de respuestas organizadas típicas de estados emocionales específicos. Por ejemplo, la estimulación eléctrica del hipotálamo lateral y de las fibras de paso en esa zona en el gato (véase Capítulo 51) desencadena las respuestas autónomas y somáticas características de la furia: aumento de la presión arterial, erizamiento del pelo, constricción pupilar, arqueamiento del dorso y elevación de la cola.

Estas observaciones sentaron las bases de la importante conclusión de que el hipotálamo no sólo es un núcleo motor del sistema nervioso autónomo. Más bien se trata de un centro coordinador que integra diversas aferencias para asegurar un conjunto bien organizado, coherente y apropiado de respuestas autónomas y somáticas. Como muchas de estas respuestas son similares a las que se observan en diferentes estados emocionales, Hess sugirió que el hipotálamo coordina la expresión periférica de los estados emocionales. En apoyo de esta idea hablan los estudios de lesiones que asocian diferentes estructuras hipotalámicas con una amplia gama de estados emocionales. Por ejemplo, los animales con lesiones del hipotálamo lateral se vuelven plácidos, mientras que los animales con lesiones del hipotálamo medial son muy excitables y se tornan agresivos con facilidad.

La búsqueda de la representación cortical del sentimiento ha conducido al sistema límbico

Los estímulos de importancia emocional activan vías sensitivas que desencadenan la regulación de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración por el hipotálamo. (Estas observaciones son congruentes con las teorías de James-Lange y Schachter-Damasio.) A su vez, la información sobre los estímulos de importancia emocio-

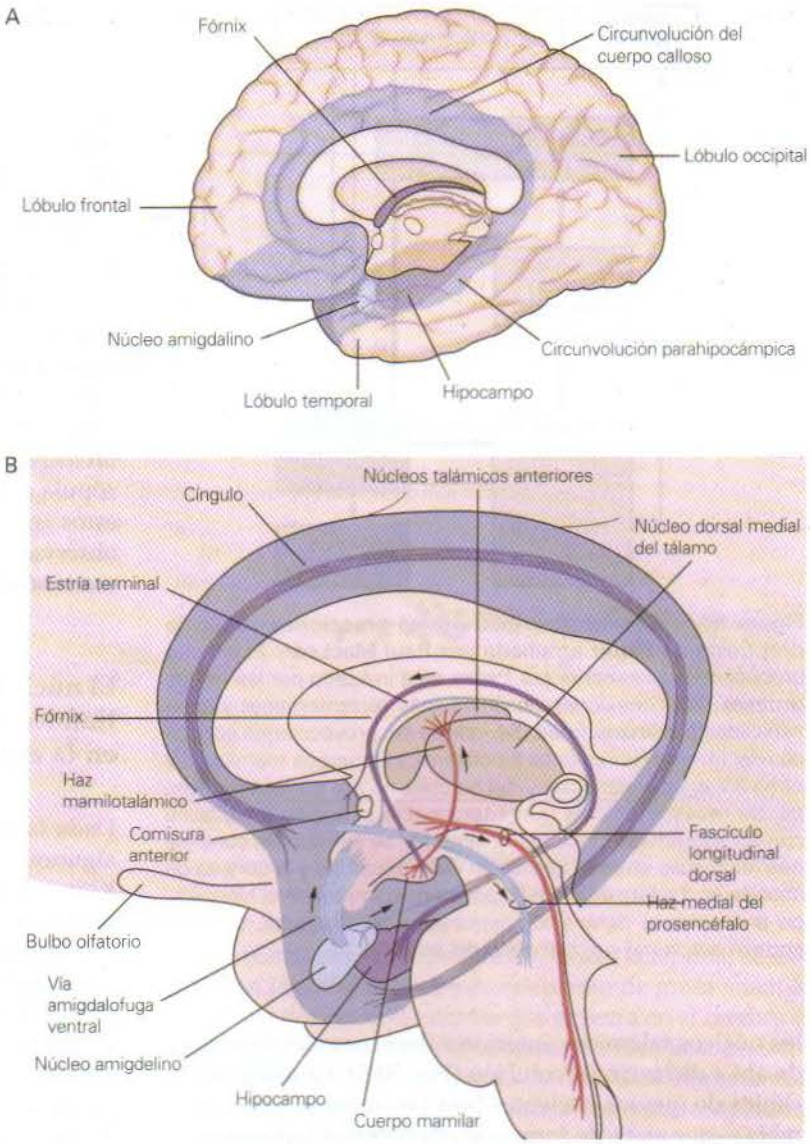


Figura 50-4. El sistema límbico consta del lóbulo límbico y las estructuras profundas. (Adaptado de Nieuwenhuys y cols., 1988.)

A. Esta visión medial del encéfalo muestra la corteza límbica prefrontal y el lóbulo límbico. El lóbulo límbico consta de tejido cortical primitivo (**azul**), que envuelve la parte superior del tronco encefálico, así como de las estructuras corticales subyacentes (hipocampo y núcleo amigdalino).

B. Interconexiones de las estructuras profundas incluidas en el sistema límbico. La dirección predominante de la actividad nerviosa de cada vía está indicada por una **flecha**, aunque estas vías son generalmente bidireccionales.

nal se transmite también a la corteza cerebral, tanto desde los órganos periféricos, cuyo estado homeostático ha sido distorsionado, como indirectamente desde el hipotálamo, el núcleo amigdalino y las estructuras relacionadas.

¿Cómo se representan en la corteza el sentimiento y la emoción? En 1937 James Papez propuso que en la maquinaria cortical de los sentimientos participa el *lóbulo límbico*, una región identificada por Paul Broca. El lóbulo límbico comprende un anillo de corteza, primitiva desde el punto de vista filogenético, en torno al tronco encefálico, la circunvolución del cuerpo calloso, la circunvolución parahipocámpica (que es la continuación anterior e inferior de la circunvolución del cuerpo calloso), y la formación hipocámpica, que está situada en la profundidad de la circunvolución parahipocámpica y es morfológicamente más simple que la corteza situada sobre ella (Fig. 50-4). La formación del hipocampo consta del propio hipocampo, la circunvolución dentada y el subículo.

Papez sostenía que, como el hipotálamo comunica recíprocamente con áreas de la corteza cerebral, la información sobre los aspectos conscientes y periféricos de la emoción se afecta mutuamente. Papez propuso que la neocorteza influye en el hipotálamo por medio de conexiones con la circunvolución del cuerpo calloso y desde ésta a la formación del hipocampo. De acuerdo con estas ideas, la formación del hipocampo procesa información de la circunvolución del cuerpo calloso y los transmite a los cuerpos mamilares del hipotálamo a través del fórnix (un haz de fibras portador de parte del flujo de salida del hipocampo; véase Figura 50-4). A su vez, el hipotálamo proporciona información a la circunvolución del cuerpo calloso por una vía que va desde los cuerpos mamilares a

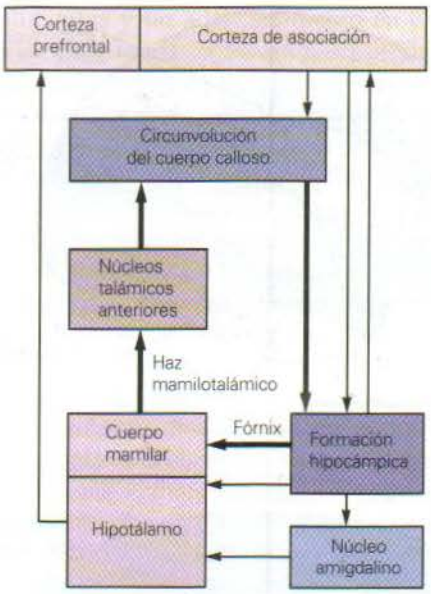


Figura 50-5. Circuito nervioso de las emociones según la propuesta de Papez ampliada por Paul MacLean. El circuito propuesto originalmente por Papez está indicado por las **líneas gruesas**; las conexiones descritas más recientemente vienen señaladas por **líneas finas**. Se indican las proyecciones conocidas del fórnix a las regiones hipotalámicas (cuerpos mamilares y otras áreas hipotalámicas) y del hipotálamo a la corteza prefrontal. Se muestra una vía que interconecta el núcleo amigdalino con las estructuras límbicas. Finalmente, se señalan las conexiones recíprocas entre la formación del hipocampo y la corteza de asociación. La formación del hipocampo comprende el hipocampo propiamente dicho y las estructuras de alrededor, como la corteza entorrinal y el complejo del subículo.

los núcleos talámicos anteriores (haz mamilotalámico) y de ahí a dicha circunvolución (Fig. 50-5). La observación clínica de que los pacientes infectados por el virus de la rabia —que ataca de forma característica al hipocampo— presentan alteraciones profundas del estado emocional, como accesos de temor y rabia, es congruente con esta idea.

El concepto de sistema límbico fue ampliado posteriormente por Paul MacLean para incluir partes del hipotálamo, el área septal, el núcleo accumbens (parte del estriado) y zonas neocorticales, como la corteza orbitofrontal y, lo que es más importante, el núcleo amigdalino. Los estudios anatómicos modernos han mostrado también que existen amplias conexiones directas entre áreas de la neocorteza, la formación del hipocampo, y el núcleo amigdalino (Fig. 50-5).

Como veremos más adelante, Papez estaba en lo cierto al atribuir una gran importancia a la corteza del cíngulo y a la circunvolución parahipocámpica en la percepción del sentimiento y la emoción. Sin embargo, se equivocó al pensar que era el hipocampo el que coordinaba la actividad del hipotálamo con estas áreas corticales: este papel coordinador lo desempeña el núcleo amigdalino.

El primer indicio respecto a la representación de la emoción en el sistema límbico se obtuvo en 1939, cuando Heinrich Klüver y Paul Bucy mostraron que la extirpación bilateral de los lóbulos temporales en los monos, incluidos el núcleo amigdalino y la formación del hipocampo, así como la corteza temporal no límbica, producían un síndrome conductual espectacular que comportaba un cambio profundo de la conducta emocional. Después de la operación, los monos, que habían sido bastante salvajes antes del procedimiento, se volvían mansos y poco temerosos, y sus emociones se aplanaban. También manifestaban otras alteraciones conductuales que no estaban relacionadas directamente con las emociones. Se metían objetos no comestibles en la boca y experimentaban un incremento enorme de su conducta sexual, incluida la cópula con objetos y especies inapropiados. Finalmente, estos animales presentaban una tendencia compulsiva a observar y reaccionar a todos los estímulos visuales, pero eran incapaces de reconocer objetos familiares.

El núcleo amigdalino es la parte del sistema límbico que participa de forma más específica en la experiencia emocional

Dada la gran influencia de las ideas de Papez, durante algunos años se atribuyó el conjunto del síndrome de Klüver-Bucy en gran medida al sistema límbico. Actualmente está claro que el síndrome se puede fraccionar y que el sistema límbico sólo está involucrado en algunos componentes. Por ejemplo, los déficit visuales del síndrome de Klüver-Bucy se deben en su mayoría a la lesión de las áreas de asociación visual de la corteza temporal inferior, la zona que se ocupa, entre otras cosas, del reconocimiento de las caras y de otras formas visuales complejas (Capítulo 28). De la máxima importancia es que no se ha confirmado que el hipocampo, los cuerpos mamilares y los núcleos talámicos anteriores, cuyo papel era fundamental en la concepción de Papez de las emociones, participen en la emoción, sino que son cruciales para las formas cognitivas de almacenamiento de la memoria (Capítulo 62). Así, con excepción de la circunvolución del cuerpo calloso y la parahipocámpica, la mayoría de las partes del sistema límbico definido originariamente por Papez no parecen desempeñar una función importante en los componentes emocionales del síndrome de Klüver-Bucy o en las emociones en general.

Existen pruebas sólidas, tanto en seres humanos como en animales de experimentación, que indican que es el núcleo amigdalino más que el hipocampo el que se interpone entre las regiones que se ocupan de la expresión somática de la emoción (el hipotálamo y los núcleos del tronco encefálico) y las áreas neocorticales, que lo hacen del sentimiento consciente, especialmente el miedo (el cíngulo y las cortezas parahipocámpica y prefrontal).

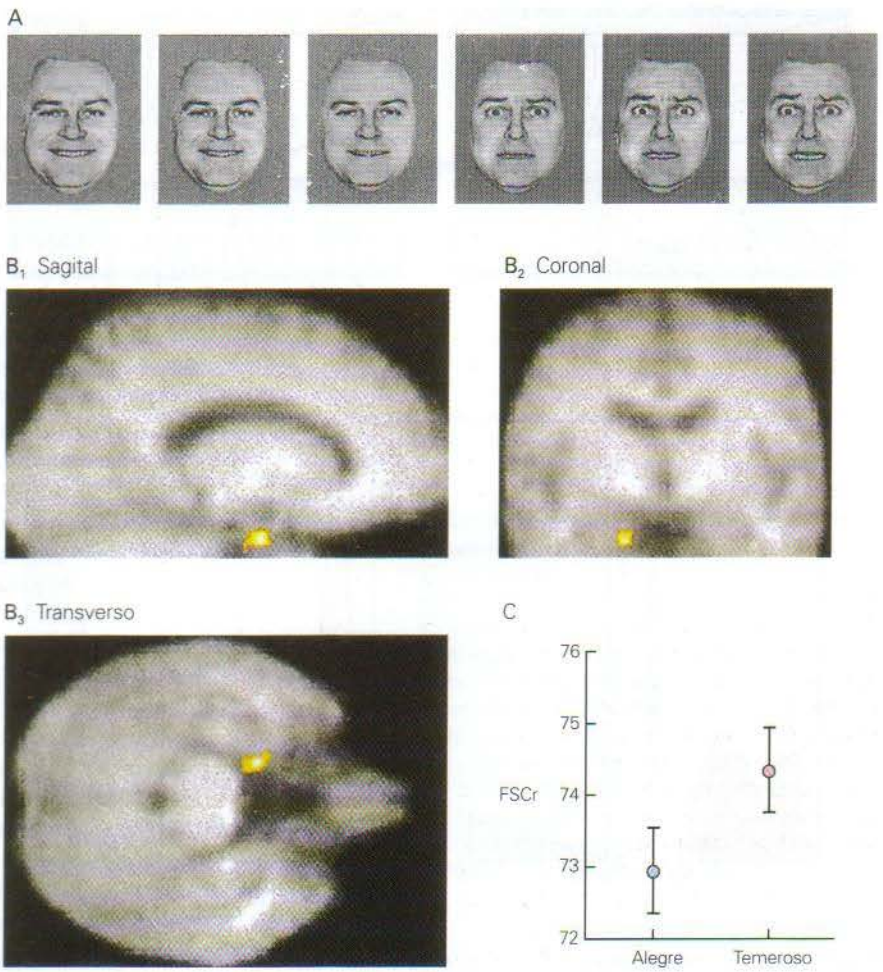


Figura 50-6. Los estudios de imagen cerebral demuestran la función del núcleo amigdalino en las respuestas emocionales. (Tomado de Morris y cols, 1996.)

A. Una serie de caras muestra una gama continua de expresión entre la alegría y el miedo. Se registró la actividad cerebral de sujetos normales al ver estas caras.

B. Con la presentación de cada una de estas caras se encontró que sólo el núcleo amigdalino izquierdo variaba de forma sistemática. La región cuya actividad se relacionaba con el tipo de cara mostrada está indicada en **amarillo** y **rojo**.

C. Flujo sanguíneo cerebral regional (**FSCr**) de las expresiones predominantemente alegres y predominantemente temerosas. Estos resultados son congruentes con los experimentos de registro y ablación en animales, que sugieren que el núcleo amigdalino tiene un papel crucial en las emociones, en especial en el miedo.

Por ejemplo, la estimulación eléctrica del núcleo amigdalino en el ser humano produce sentimientos de miedo y aprensión. Por el contrario, en animales de experimentación la lesión del núcleo amigdalino los amansa. En el hombre son raras las lesiones aisladas del núcleo amigdalino, pero estas lesiones forman parte de la enfermedad extensa de Urbach-Wiethe, un trastorno degenerativo que se acompaña de depósito de calcio en el núcleo amigdalino. Si la lesión se produce al principio de la vida, los pacientes con lesiones bilaterales del núcleo amigdalino son incapaces de reconocer los indicios que los sujetos normales emplean para reconocer el miedo en las expresiones de la cara y de discriminar diferencias finas en otras expresiones faciales. Así, la enfermedad de Urbach-Wiethe trastorna el procesamiento inconsciente de los indicios de miedo, tanto en caras reales como en caras imaginadas extraídas de la memoria.

La enfermedad no altera la capacidad consciente para discriminar estímulos visuales complejos como las caras. De hecho, los pacientes logran identificar con precisión personas conocidas en fotografías. Por ejemplo, se estudió en una paciente con degeneración del núcleo amigdalino su capacidad para evaluar la intensidad de expresiones faciales humanas de alegría, sorpresa, miedo, ira, repugnancia y tristeza. Valoraba el miedo, la ira y la sorpresa como menos intensos que los controles, aunque fue capaz de reconocer la identidad de caras conocidas, algunas de las cuales no había vuelto a ver desde hacía muchos años.

Estos resultados sugieren que existen dos sistemas nerviosos anatómicamente independientes. Uno, localizado en la corteza inferotemporal, participa en la memoria explícita de la identidad facial. El otro, localizado en el núcleo amigdalino, se ocupa de la memoria implícita de los indicios adecuados que indican las emociones expresadas en las caras. De acuerdo con esta idea, los estudios que emplean tomografía de emisión de positrones (PET) y resonancia magnética funcional (RMF) indican con claridad que el núcleo amigdalino participa en el reconocimiento de la expresión emocional de las caras. Cuando se pidió a los sujetos que miraran fotografías de caras temerosas o alegres, las respuestas en el núcleo amigdalino, en especial las del núcleo amigdalino del hemisferio izquierdo, eran considerablemente más intensos ante expresiones de miedo que ante expresiones alegres.

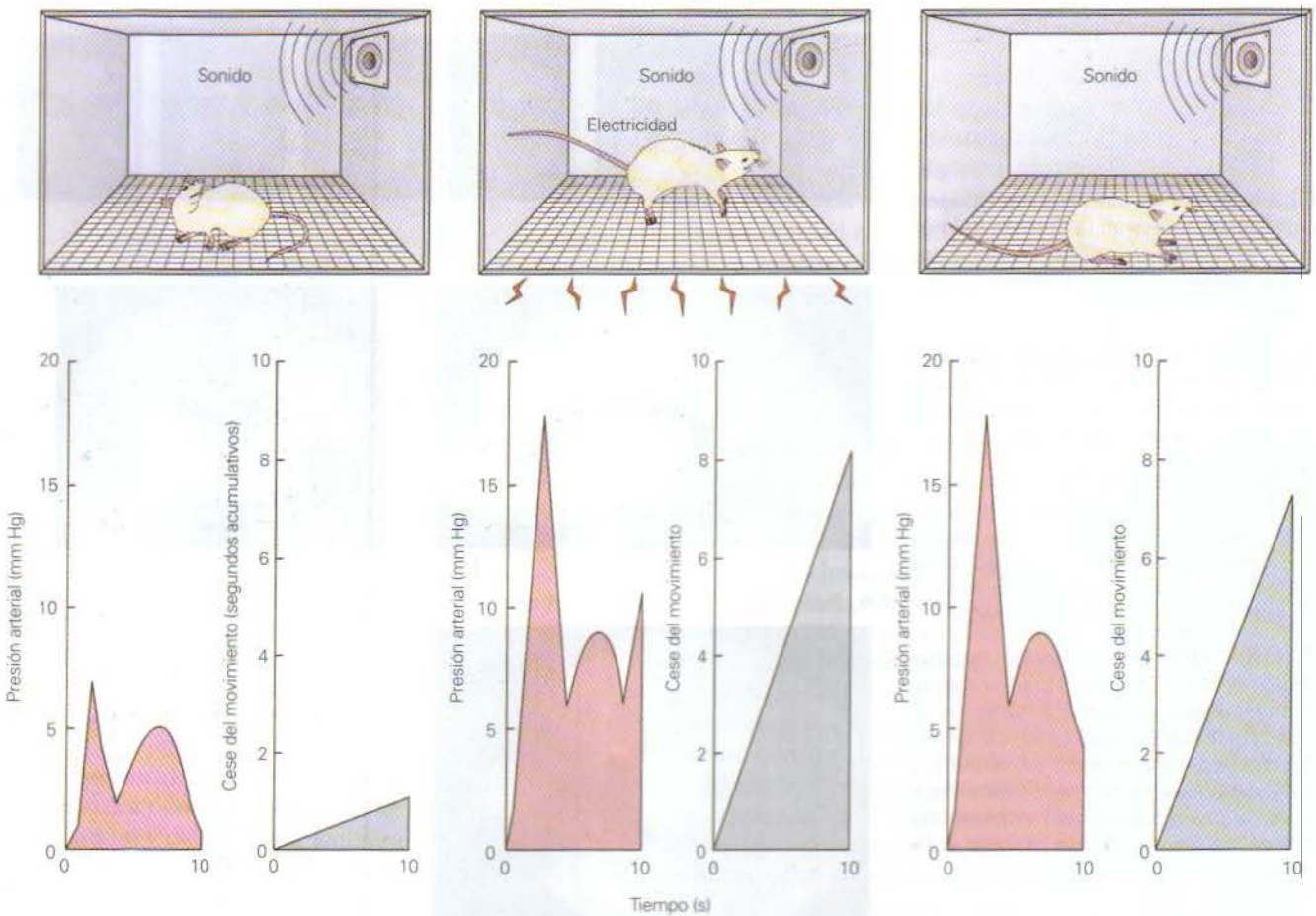


Figura 50-7. El condicionamiento clásico se puede demostrar emparejando un sonido con una descarga eléctrica suave en la pata de una rata. En una serie de ensayos la rata oye un sonido (**imagen izquierda**) que tiene un efecto relativamente escaso sobre la presión arterial o los patrones de movimiento del animal. A continuación, el mismo sonido se empareja con una descarga en la pata (**centro**). Después de varios emparejamientos, la presión arterial de la rata se eleva y el animal se queda inmóvil; no se mueve durante un período prolongado cuando oye el sonido. La rata ha sido condicionada por el miedo. Ahora, al estimular sólo con el sonido, provoca los cambios fisiológicos de la presión arterial y de inmovilización similares a los producidos por el sonido y la descarga juntos (**derecha**). (Tomado de LeDoux, 1994.)

Además, la respuesta en el núcleo amigdalino izquierdo aumenta con el incremento del miedo y disminuye a medida que aumenta la alegría (Fig. 50-6).

¿Cómo participa el núcleo amigdalino en la formación de una respuesta emocional a estímulos visuales? Las respuestas adecuadas a la visión de señales de gran carga emocional son codificadas por la corteza temporal inferior. Las neuronas de la corteza temporal inferior responden a características faciales, como la dirección de la mirada. Las lesiones de esta área alteran la capacidad para discriminar la dirección de la mirada en otras caras. Como el núcleo amigdalino recibe aferencias de la corteza temporal inferior y establece potentes conexiones con el sistema nervioso autónomo, puede ser la mediadora de las respuestas emocionales a estímulos visuales complejos.

Como señaló por primera vez Charles Darwin en 1872, las expresiones de temor, furia y alegría son prácticamente universales, y no sólo tienen importancia individual sino también social. De hecho, el reconocimiento de las expresiones faciales es esencial para el éxito en la conducta social en un medio social complejo. Por lo tanto, las limitaciones conductuales que se producen como consecuencia de lesiones en el núcleo amigdalino sugieren que éste puede ser importante para la cognición social.

Las respuestas emocionales aprendidas se procesan en el núcleo amigdalino

El núcleo amigdalino es una estructura compleja, que consta de unos 10 núcleos diferenciados. El flujo sensitivo hacia dentro de diversos estados emocionales aprendidos, en particular el miedo y la ansiedad, penetra en el núcleo amigdalino por medio de un conjunto concreto de núcleos: el complejo basolateral.

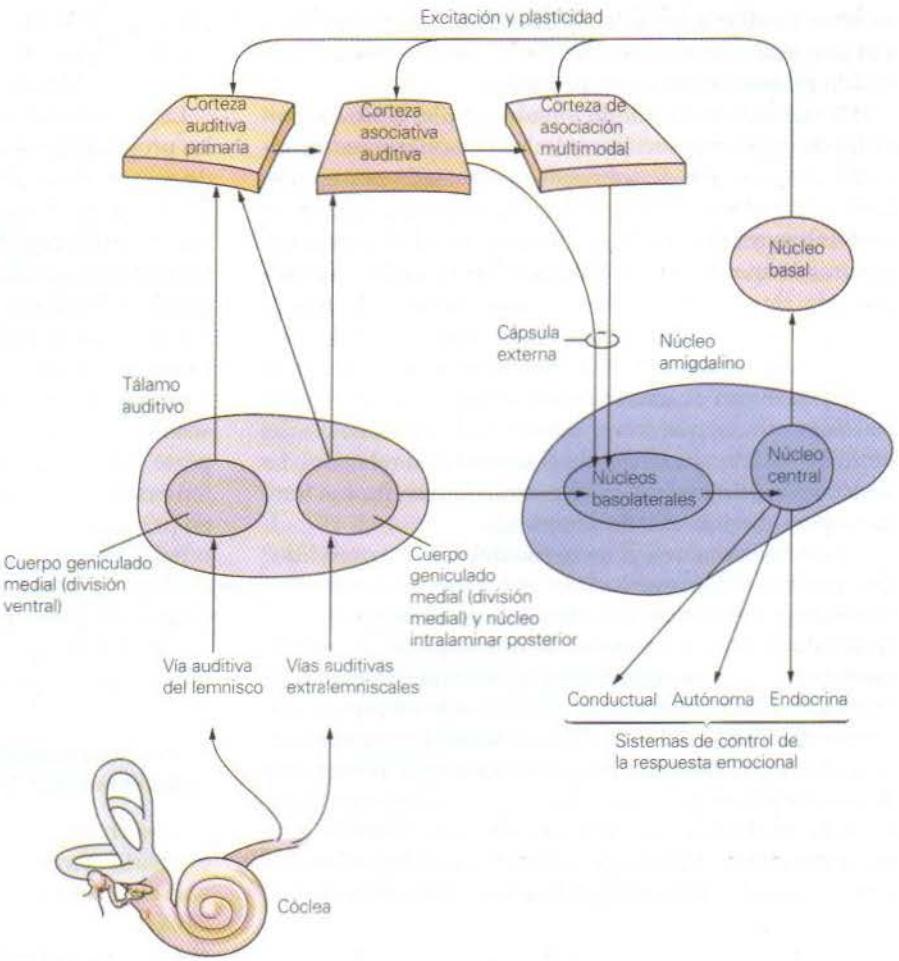


Figura 50-8. Algunas de las vías que participan en el procesamiento de la información emocional. La información sensitiva se transmite al tálamo a través de las vías lemniscales. Por ejemplo, la aferencia auditiva accede a la división ventral del cuerpo geniculado medial. Otras vías extralemniscales transmiten información auditiva a otras partes del tálamo: la división medial del cuerpo geniculado medial y el núcleo intralaminar posterior. La vía del lemnisco de la división ventral del núcleo geniculado medial se proyecta sólo a la corteza auditiva primaria, pero las vías extralemniscales del cuerpo geniculado medial y del núcleo intralaminar posterior se proyectan tanto hacia la corteza auditiva primaria como a la corteza auditiva de asociación, así como a los núcleos basolaterales del núcleo amigdalino. Se ha relacionado el aprendizaje emocional con estas vías desde el tálamo del núcleo amigdalino. El núcleo anterior (no mostrado) se proyecta extensamente a áreas de la corteza y al núcleo central del núcleo amigdalino. El núcleo de salida de la amígdala, el núcleo central, establece amplias conexiones con zonas del tronco encefálico relacionadas con el control de las respuestas emocionales. También se proyecta hacia el núcleo basal, que se proyecta extensamente hacia áreas de la corteza. Las proyecciones colinérgicas hacia la corteza procedentes del núcleo basal se han relacionado con la excitación de la corteza. (Adaptado de LeDoux, 1992.)

El núcleo amigdalino es el mediador de respuestas emocionales tanto innatas como aprendidas. El ejemplo de estado emocional aprendido mejor estudiado es el condicionamiento clásico del miedo (Capítulo 62). Las lesiones del complejo basolateral del núcleo amigdalino en animales de experimentación suprimen esta respuesta aprendida al temor. En esta forma de aprendizaje un estímulo, inicialmente neutro, como un sonido que no provoca una respuesta autónoma, se empareja con una descarga eléctrica en los pies, que produce dolor, temor y respuestas autónomas. Después de varias parejas de estímulos, el sonido por sí solo desencadena una reacción de temor, como quedarse inmóvil en el sitio o variaciones de la frecuencia cardíaca o la presión arterial (Fig. 50-7).

La información sensitiva sobre el sonido se transmite al complejo basolateral a partir de dos fuentes: de forma directa y rápida desde el núcleo sensitivo auditivo del tálamo, y de forma indirecta, y más lenta, desde las áreas sensitivas primarias de la corteza. En muchos tipos de emociones, en especial en el miedo, la información transmitida desde el tálamo al núcleo amigdalino es especialmente importante, porque puede iniciar respuestas emocionales primitivas, de latencia corta, que pueden ser esenciales en situaciones de peligro inmediato. Esta información rápidamente disponible es capaz de preparar también al núcleo amigdalino para recibir información más elaborada de los centros corticales, que se proyectan fundamentalmente a los núcleos basolaterales, pero también a los núcleos basomediales accesorios (Fig. 50-8). De acuerdo con su papel en el almacenamiento de la memoria, la estimulación de las vías talámicas o corticales produce alteraciones duraderas de la eficacia sináptica (potenciación a largo plazo; véase Capítulo 63) en el complejo basolateral.

Este patrón de respuestas a un sonido inicialmente neutro es similar a los estados de ansiedad del ser humano, como veremos en el Capítulo 61. Por ejemplo, a los individuos a los que se les presenta de forma repetida un sonido neutro junto con un sonido fuerte molesto pronto muestran una respuesta emocional —sudor de manos, boca seca y sudor facial— al sonido neutro solo. Por el contrario, los pacientes con lesiones del núcleo amigdali-

no no aprendían a temer el sonido neutro aun cuando la mayoría eran conscientes de que el sonido neutro y el sonido molesto estaban emparejados.

Además del miedo condicionado simple, tanto los animales de experimentación como las personas pueden adquirir una reacción de sobresalto potenciada por el miedo. Las personas y los animales de experimentación se sobresaltan más intensamente con un sonido fuerte si tienen miedo que si están relajadas. Por ejemplo, una vez que una rata ha desarrollado miedo aprendido tras la asociación de un sonido neutro con una descarga en la pata, se sobresaltarán mucho más intensamente al oír un ruido fuerte con el sonido condicionado (cuando el animal tiene miedo) que con el mismo ruido en ausencia del sonido condicionado (cuando el animal está relajado). La destrucción bilateral del núcleo amigdalino elimina también esta forma de miedo aprendido.

¿Dónde se almacena el recuerdo del miedo aprendido? Una posibilidad es que los recuerdos emocionales como el miedo se almacenen directamente en el propio núcleo amigdalino, porque la lesión de éste suprime el componente emocional de la respuesta aprendida. Sin embargo, la ablación del núcleo amigdalino no sólo elimina la respuesta aprendida al miedo, sino también la respuesta innata (no condicionada). Esto deja abierta la posibilidad de que los recuerdos emocionales no se almacenen directamente en el núcleo amigdalino, sino que también se almacenen en las cortezas del cíngulo y parahipocámpica, con las que el núcleo amigdalino está interconectado.

El núcleo amigdalino puede participar en las respuestas de placer y de temor a los estímulos

Además de su papel en el miedo y en otras reacciones emocionales negativas, el núcleo amigdalino puede desempeñar una función en el placer o en otras reacciones emocionales apetitivas. Cuando un estímulo discriminativo neutro, como un sonido, se empareja con un estímulo de refuerzo positivo, como la comida, el tono se puede terminar asociando a atributos gratificadores de la comida (su sabor) o a atributos no gratificadores (su aspecto). Las lesiones de los núcleos basolaterales dejan intacta la asociación aprendida entre el sonido y los aspectos no gratificadores, pero alteran la asociación entre el sonido y los atributos gratificadores de la comida. Recuérdese que los animales con síndrome de Klüver-Bucy suelen introducirse en la boca objetos no comestibles (no gratificadores).

Finalmente, el núcleo amigdalino es necesario para un tipo de aprendizaje denominado *condicionamiento de contexto* (o *preferencia de lugar*) merced al cual el animal aprende a aumentar su contacto con ambientes en los cuales anteriormente ha encontrado estímulos esenciales para su supervivencia y a reducir al mínimo su contacto con ambientes aversivos o peligrosos. Las preferencias positivas de lugar pueden condicionarse no sólo para alimentos o parejas sexuales, sino también para drogas, como los estimulantes.

La preferencia de lugar se puede emplear para medir las propiedades gratificadoras de estímulos que van desde recompensas simples (dulces) hasta complejas (parejas sexuales). La constelación de estímulos que constituyen el ambiente diferenciado en el que se obtiene una gratificación se asocian con la misma. El resultado es que estas *señales de lugar* asumen más tarde valores positivos y aumentan la probabilidad de que el animal elija en el futuro ese lugar y mantenga contacto con él, incluso en ausencia de la recompensa primaria. Probablemente las señales de lugar adquieren propiedades positivas en parte por condicionamiento clásico (Capítulo 62). Existen pruebas considerables de que el núcleo amigdalino, y en particular el complejo basolateral, que integra las aferencias sensitivas, participa en la asociación entre señales de lugar y valor de recompensa. El condicionamiento contextual participa también en adquirir y enlazar diversas informaciones sensitivas sobre el lugar, un proceso para el que es necesario el hipocampo (Capítulo 62).

El núcleo amigdalino media tanto la expresión autónoma como la experiencia cognitiva de la emoción

El núcleo amigdalino parece participar en mediar tanto el estado emocional inconsciente como el sentimiento consciente. De acuerdo con su función doble en la emoción, el núcleo amigdalino tiene dos proyecciones. Muchas de las expresiones autónomas de los estados emocionales están mediadas por el núcleo amigdalino a través de sus conexiones con el hipocampo y el sistema nervioso autónomo. La influencia del núcleo amigdalino en el sentimiento consciente está mediada por sus proyecciones sobre la circunvolución del núcleo amigdalino y la corteza prefrontal.

Los núcleos del núcleo amigdalino están conectados recíprocamente con el hipotálamo lateral, el tronco encefálico, el tálamo y la neocorteza. El núcleo basolateral del núcleo amigdalino recibe importante información aferente de todas las modalidades sensitivas, y transmite esa información a la región principal de salida, el núcleo central, tanto directamente como a través de los núcleos basolateral y basal accesorio. El núcleo central tiene conexiones recíprocas con su estructura diana a través de dos proyecciones eferentes importantes: la *estría terminal* y la *vía amigdalofuga ventral* (véase Fig. 50-4B). Como cabe esperar de su doble papel, la aferencia del núcleo amigdalino influye tanto en los componentes autónomos como cognitivos de la emoción. La estría terminal se proyecta hacia el hipotálamo, así como hacia el núcleo del lecho de la estría terminal y el núcleo accumbens. La vía amigdalofuga ventral se proyecta hacia el tronco encefálico, el núcleo dorsal medial del tálamo, la circunvolución del cuerpo calloso rostral de la corteza y la corteza orbitofrontal.

Figura 50-9. Las conexiones directas entre el núcleo central de la amígdala y diversas áreas del hipotálamo y el tronco encefálico pueden participar en diferentes pruebas sobre el miedo y la ansiedad en animales. **ACTH** = adrenocorticotropina; **REC** = respuesta emocional condicionada; **EEG** = electroencefalograma; **N** = núcleo. (Tomado de Davis, 1992.)

La estimulación eléctrica del núcleo central aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración, a través de sus dos vías de salida al hipotálamo lateral y las regiones del tronco encefálico (Fig. 50-9). Por el contrario, las lesiones de este núcleo bloquean estos cambios autónomos. El núcleo central se proyecta también directa e indirectamente (a través del núcleo del lecho de la estría terminal) al núcleo paraventricular del hipotálamo, que puede ser importante para mediar las respuestas neuroendocrinas a estímulos temibles y estresantes.

El núcleo central desempeña también un papel importante en la excitación y la percepción consciente de la emoción. Esto lo lleva a cabo a través de sus proyecciones a las áreas de asociación de la corteza, especialmente la circunvolución del cuerpo calloso rostral y la corteza orbitofrontal. Se cree que las proyecciones procedentes del núcleo central median estos aspectos de la excitación, no sólo por proyecciones directas a diversos núcleos (Fig. 50-9) sino también a través de proyecciones indirectas al núcleo basal.

En ratones y otros animales se sabe que mecanismos β-adrenérgicos del sistema límbico participan en el almacenamiento de los sucesos emocionales. Lawrence Cahill, James McGaugh y sus colaboradores investigaron el papel del propranolol, un betabloqueante, en el recuerdo a largo plazo de una historia corta excitante desde el punto de vista emocional o una historia muy parecida, pero emocionalmente más neutra. El betabloqueante bloqueaba selectivamente el recuerdo de la historia emocionante, lo que sugiere que los efectos inespecíficos del fármaco sobre la excitación o la atención no explican el resultado. Además, el fármaco no bloqueaba la respuesta emocional de los sujetos a la historia cuando se le presentaba por primera vez, sino que bloqueaba selectivamente su recuerdo.

Las cortezas frontal, del cíngulo y parahipocámpica participan en la emoción

La estimulación eléctrica de la corteza orbitofrontal produce muchas respuestas autónomas (aumentos de la presión arterial, dilatación de las pupilas, salivación e inhibición de las contracciones gastrointestinales), lo que sugiere que esta zona participa en la excitación generalizada. Las lesiones de la corteza orbitofrontal reducen la agresividad normal y la respuesta emocional de los primates, y los animales lesionados a veces no muestran furia cuando no reciben las recompensas esperadas en una tarea de entrenamiento. Las lesiones que afectan a la corteza del cíngulo anterior también reducen el dolor crónico resistente al tratamiento, lo que sugiere un efecto más de la corteza límbica sobre la conducta emocional.

En 1935, John Fulton y Carlyle Jacobsen fueron los primeros en publicar que la extirpación de la corteza frontal (*lobotomía*) tenía un efecto sedante en los chimpancés. A los pocos meses de la publicación de Fulton y Jacobsen, Egas Moniz, un neuropsiquiatra portugués, realizó la primera lobotomía prefrontal en seres humanos. En un intento de tratar el deterioro emocional que a menudo acompaña a la enfermedad mental grave, Moniz cortó las conexiones de asociación límbicas, aislando así la corteza orbitofrontal.

Los primeros resultados de la lobotomía frontal parecieron favorables; muchos pacientes aparentaban estar menos ansiosos. Sin embargo, estudios posteriores más controlados contribuyeron a abandonar el procedimiento, en parte por la elevada tasa de complicaciones de la lobotomía, como epilepsia y alteraciones anormales de la personalidad, así como por la falta de inhibición y la falta de iniciativa e impulso. Además, la introducción de psi-

cofármacos eficaces hizo innecesaria la intervención quirúrgica radical.

Las conexiones recíprocas entre el núcleo amigdalino y la neocorteza podrían permitir incorporar el aprendizaje y la experiencia a los aspectos cognitivos de la emoción. Los mecanismos corticales proporcionan un medio a través del cual la memoria y la imaginación, y no sólo los estímulos externos, pueden provocar sentimientos emocionales y nos permiten emplear la información emocional general en el procesamiento cognitivo. Una vez que sabemos que un «oso» es sólo una sombra que parece un oso, el miedo desaparece. Se piensa que la corteza ventromedial frontal proporciona una fuente de control cognitivo de las respuestas emocionales, pero todavía sabemos relativamente poco respecto al papel del prosencéfalo en estados sentimentales complejos.

Las lesiones del sector ventral del lóbulo frontal conllevan la desinhibición de un comportamiento social inapropiado. Esta falta de contención se ha observado a menudo en pacientes tras intervenciones de psicocirugía de los lóbulos frontales. Fue un rasgo llamativo de la conducta del caso histórico de Phineas Gage, quien sobrevivió a una lesión traumática de la parte anterior de su cerebro cuando una barra metálica atravesó su cráneo en un accidente minero. Gage experimentó una recuperación notable de su horrible accidente, pero cambió como persona. Era incapaz de planificar el futuro, conducirse de acuerdo con las normas sociales que previamente respetaba o decidir una secuencia de acciones que resultara más ventajosa para su supervivencia. Cuando murió, más de diez años después, no se le practicó la autopsia, pero afortunadamente el cráneo, con el agujero de la barra, se conservó en un museo. El trabajo de detective médico realizado por Hannah Damasio, empleando mediciones craneales modernas, le llevó a concluir que la barra destruyó casi con certeza la cara ventromedial de su lóbulo frontal (Véase Fig. 19-2C).

Se han empleado pruebas neuropsicológicas rigurosas en pacientes con lesiones ventromediales del lóbulo frontal para determinar la influencia de la información afectiva en la conducta. Una de estas pruebas es un «experimento de apuestas», en el cual un jugador está sentado frente a cuatro montones de cartas, rotuladas como A, B, C y D. Se da al jugador un préstamo de 2000 dólares (dinero de jugar de aspecto similar al real) y se le dice que el juego trata de reducir al mínimo la pérdida de dinero y ganar el máximo. El juego consiste en descubrir cada vez una carta de cualquiera de los mazos hasta que el experimentador dice «pare». Se dice al jugador que al descubrir cada carta se gana más dinero, pero a veces se descubrirá una carta que tendrá como consecuencia devolver todo el dinero al experimentador. No se facilita información respecto a la cuantía de las ganancias o de las pérdidas ni sobre qué cartas se encontrarán en cada montón. El jugador sólo conoce el valor de una carta al descubrirla. La única cuenta de ganancias o pérdidas está en la mente del sujeto. Las reglas no reveladas son que las cartas A y B producen 100 dólares pero en ocasiones obligan al sujeto a devolver 1250. Las cartas C y D tienen un premio de 50 dólares pero sólo obligan a devolver sumas pequeñas (menos de 100 dólares).

Las personas normales, espoleadas por las grandes recompensas, inicialmente juegan con los montones A y B, pero gradualmente, en general en el transcurso de las 30 primeras jugadas de las 100 que tiene el juego, empiezan a preferir los montones C y D. Por tanto, los sujetos normales parecen tener un presentimiento de que los montones A y B son más «peligrosos» que los otros. Los pacientes con lesiones frontales se comportan de una manera bastante diferente. Después de un muestreo general de los montones de cartas, prefieren cartas de los montones A y B, y a pesar de los fuertes castigos y de la necesidad de pedir prestado a la banca, mantienen su preferencia a lo largo de toda la prueba. Está claro que saben qué montones tienen más riesgo, pero siguen comportándose así, de esta forma inapropiada, incluso cuando se les repite la prueba en una ocasión posterior.

En los pacientes con lesiones del núcleo amigdalino o del lóbulo frontal existe una diferenciación clara entre las respuestas autónomas a los estímulos emotivos y la evaluación cognitiva de esos estímulos. Las lesiones del núcleo amigdalino no alteran las respuestas autónomas a estímulos aversivos, pero sí que impiden que el sujeto asocie un determinado estímulo con una consecuencia negativa. Los pacientes con lesiones frontales tienen respuestas galvánicas normales en la piel (la medición eléctrica del sudor) frente a estímulos de «sobresalto», como ruidos potentes o luces brillantes inesperados, lo que indica un mecanismo de respuesta autónoma normal. Sin embargo, cuando se presentaban a pacientes con lesiones del lóbulo frontal imágenes inquietantes intercaladas en una serie de diapositivas que presentaban escenas anodinas o patrones abstractos, no producían las respuestas autónomas esperadas a estos estímulos de gran carga emocional. Los pacientes comentaban a veces que sabían que se tenían que inquietar por ciertas imágenes, pero que no les conmovían.

Dos síndromes clínicos ilustran de forma excepcional la disociación entre el procesamiento consciente de la información visual y el procesamiento inconsciente de la información emocional asociada a una imagen. Los pacientes con prosopagnosia (Capítulo 25) no pueden identificar caras de forma consciente, incluso las de familiares o parientes. Sin embargo, muestran respuestas autónomas (p. ej., variación de la conductancia de la piel) ante caras familiares, pero no ante las de desconocidos. Por el contrario, los pacientes que sufren el raro síndrome de Capgras pueden reconocer con facilidad las caras familiares, pero aparentemente no muestran respuestas emocionales a ellas. Es llamativo que estos pacientes dicen que la cara que se les muestra es la de un impostor que tiene un aspecto idéntico al de la persona que conocen.

El hipocampo sólo desempeña un papel indirecto en la emoción

Las primeras teorías sobre el control nervioso de los estados emocionales atribuían al hipocampo un papel importante en la coordinación de la actividad del hipotálamo y la corteza cerebral (véase Fig. 50-5). Estudios experimentales posteriores, tanto en monos como en seres humanos, mostraron que la coordinación es responsabilidad del núcleo amigdalino y no del hipocampo. El sistema hipocámpico participa en la memoria explícita (declarativa) (Capítulo 62).

Las funciones diferenciadas del núcleo amigdalino y del hipocampo se demostraron con claridad en un estudio sobre tres pacientes con lesiones selectivas del núcleo amigdalino, el hipocampo, o ambos. Se mostraron a estos pacientes diapositivas monocromáticas (verde, azul, amarillo o rojo) y se midieron sus respuestas autónomas. Después de algunas de las diapositivas coloreadas se hacía sonar un cuerno amedrentador. Los pacientes con lesión del núcleo amigdalino no experimentaban condicionamiento por el color asociado. Sin embargo, cuando se les preguntaba cuántos colores diferentes veían y cuáles estaban relacionados con el cuerno, respondían correctamente y habían adquirido de forma evidente el conocimiento explícito de las condiciones de la prueba. Por otra parte, los pacientes con lesiones del hipocampo eran condicionados por el cuerno sonoro, pero no aprendían cuántos colores se relacionaban con el sonido. Los pacientes con lesiones de ambas zonas no presentaban el condicionamiento autónomo ni el conocimiento de la situación de la prueba.

Resumen

Las respuestas emocionales que percibimos como miedo, ira, placer o satisfacción reflejan la interacción entre centros cerebrales superiores y regiones subcorticales como el hipotálamo y el núcleo amigdalino. Esto se ilustra de forma excepcional en los pacientes en los que se ha extirpado la corteza prefrontal de la circunvolución del cuerpo calloso. A estos pacientes el dolor ya no les molesta. Experimentan el dolor como sensación, con las respuestas autónomas apropiadas, pero la sensación no es percibida como una experiencia intensamente desagradable.

Por tanto, los estímulos nocivos y placenteros poseen efectos dobles. Primero, desencadenan respuestas autónomas y endocrinas, integradas por estructuras subcorticales, que alteran de forma inmediata los estados internos, preparando así al organismo para el ataque, la huida, el sexo u otras conductas adaptativas. Estos comportamientos son de ejecución relativamente simple y no requieren un control consciente. Después entra en juego un segundo conjunto de mecanismos, que afectan a la corteza cerebral. El procesamiento cortical de estímulos de importancia emocional conlleva una experiencia consciente de la emoción (sentimiento), así como la producción de señales hacia los centros inferiores que pueden suprimir o potenciar las manifestaciones somáticas de las emociones.

Muchos aspectos de las respuestas emocionales primarias son aprendidos, y es probable que durante este aprendizaje la retroacción visceral desempeñe un papel menos importante. Las conexiones anatómicas del núcleo amigdalino con las cortezas de asociación temporal (circunvolución del cuerpo calloso) y frontal (prefrontal) proporcionan el medio merced al cual las sensaciones viscerales desencadenan una amplia variedad de asociaciones y de historias, la interpretación cognitiva de los estados emocionales.

Sin embargo, los estados emocionales pueden contribuir al sentimiento consciente de una forma menos directa de la propuesta inicialmente por William James. Antonio Damasio ha sugerido que cuando pensamos sobre las consecuencias potenciales de una conducta, el recuerdo de nuestro estado emocional (las experiencias viscerales) en circunstancias similares nos puede proporcionar información útil para evaluar esa conducta. El recuerdo puede activar proyecciones noradrenérgicas y colinérgicas del tronco del encéfalo y el prosencéfalo basal, activando así la corteza y reproduciendo las sensaciones conscientes del estado emocional recordado, soslayando así la retroacción del sistema nervioso autónomo. Esto puede ser la base de lo que llamamos «instintivo» o tener un «pálpito, presentimiento o corazonada».

Como veremos en el próximo capítulo, las emociones y los sentimientos están estrechamente relacionados con comportamientos motivados como alimentarse, beber y las conductas sexuales. Los animales motivados adecuadamente buscan determinados estímulos en el ambiente: alimento, agua, calor y novedades. Estos estímulos están relacionados con la supervivencia y, en consecuencia, son especialmente significativos. Casi por definición provocan placer y dolor, y generan respuestas emocionales.

Susan Iversen
Irving Kupfermann
Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Cannon WB. 1927. The James-Lange theory of emotions: a critical examination and an alternative theory. Am J Psychol 39:106-124.

Cannon WB. 1932. *The Wisdom of the Body*. New York: Norton.

Damasio AR. 1994. *Descarte's Error: Emotion, Reason and the Human Brain*. New York: Grosset-Putnam.

Damasio AR. 1999. *The Feeling of What Happened.* New York: Harcourt Brace.
Davis M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. Annu Rev Neurosci 15:353-375.
Fridlund AJ. 1994. *Human Facial Expression: An Evolutionary View.* New York: Academic.
Gallagher M, Holland PC. 1992. Understanding the function of the central nucleus: Is simple conditioning enough? In: J Aggleton (ed). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction,* pp. 307-321. New York: Wiley-Liss.
Hess WR. 1954. *Diencephalon: Autonomic and Extrapyramidal Functions.* New York: Grune & Stratton.
LeDoux JE. 1996. *The Emotional Brain.* New York: Simon & Schuster.
Loewy AD, Spyer KM (eds). 1990. *Central Regulation of Autonomic Functions.* New York: Oxford Univ. Press.
Papez JW. 1937. A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psychia 38:725-743.
Ranson SW. 1934. The hypothalamus: its significance for visceral innervation and emotional expression. Trans Coll Physicians Phila Ser 4 2:222-242.
Schachter S. 1964. The interaction of cognitive and physiological determinants of emotional state. In: L Berkowitz (ed). *Advances in Experimental Social Psychology,* 1:49-80. New York: Academic.
Zagonic RB. 1980. Feeling and thinking: preferences need no inferences. Am Psychol 35:151-175.

Referencias

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. 1995. Fear and the human amygdala. J Neurosci 15:5879-5891.
Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio AR. 1994. Impaired recognition of emotion in facial expression following bilateral damage to the human amygdala. Nature 372:669-672.
Aggleton JP. 1993. The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. Trends Neurosci 16:328-333.
Arnold MB. 1960. *Emotion and Personality.* New York: Columbia Universitv Press.
Bandler R, Shipley MT. 1994. Columnar organisation in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression. Trends Neurosci 17:379-389.
Bard P. 1928. A diencephalic mechanism for the expression of rage with special reference to the sympathetic nervous system. Am J Physiol 84:490-515.
Bard P, Mountcastle VB. 1948. Some forebrain mechanisms involved in expression of rage with special reference to suppression of angry behavior. Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 27:362-404.
Bechara A, Tranel D, Damasio H, Damasio A. 1994. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. Nature 372:669-672.
Bernard C. 1878-1879. *Leçons sur les Phénomènes de la vie Communs aux Animaux et aux Végétaux,* Vols. 1, 2. Paris: Bailliere.
Breiter HC, Etcoff NO, Whalen PJ, Kennedy WA, Rauch SL, Buckner RL, Strauss MM, Hyman SE, Rosen BR. 1996. Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression. Neuron 17:875-887.
Broca P. 1878. Anatomie comparée de circonvolutions cérébrales. Le grand lobe limbique et al scissure limbique dans la série des mammiferes. Rev Anthropol 1:385-498.
Cahill L, Prins B, Weber M, McGaugh JL. 1994. β-Adrenergic activation and memory for emotional events. Nature 371:702-704.
Cannon WB, Britton SW. 1925. Pseudoaffective medulliadrenal secretion. Am J Physiol 72:283-294.
Damasio AR. 1995. Toward a neurobiology of emotion and feeling: operational concepts and hypotheses. Neuroscientist 1:19-25.
Damasio H, Grabowski T, Frank R, Glaburda AM, Damasio AR. 1994. The return of Phineas Gage: the skull of a famous patient yields clues about the brain. Science 264:1102-1105.
Darwin C. 1872. *The Expression of the Emotions in Man and Animals.* London: John Murray. (Repr 1998. Elkman P, ed. New York: Oxford Univ. Press.)
Davidson RJ, Sutton SK. 1995. Affective neuroscience: the emergence of a discipline. Curr Opin Neurobiol 5:217-224.
Davis M. 1992. The role of the amygdala in fear and anxiety. Ann Rev Neurosci 15:353-375.
Ekman P. 1992. Facial expressions of emotion: new findings, new questions. Psychol Sci 3:34-38.
Ekman P, Levernson RW, Friesers WV 1983. Autonomic nervous system activity distinguishes among emotions. Science 221:1208-1210.
Gallagher M, Chiba AA. 1996. The amygdala and emotion. Curr Opin Neurobiol 6:221-227.
Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606-612.
Hess WR. 1954. *Diencephalon: Autonomic and Extrapyramidal Functions.* New York: Grune & Stratton.
Hirstein W, Ramachandran VS. 1997. Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. Proc R Soc Lond B Biol Sci 264:437-444.
Hohmann GW. 1966. Some effects of spinal cord lesions on experienced emotional feelings. Psychophysiology 3:143-156.
Iversen SD, Iversen LL. 1981. *Behavioural Pharmacology.* New York: Oxford Univ. Press.
Jacobsen CF. 1936. Studies of cerebral function in primates: I. The functions of the frontal association areas in monkeys. Comp Psychol Monogr 13:1-60.
James W. 1884. What is an emotion? Mind 9:188-205. Reprinted in: M Arnold. 1968. *The Nature of Emotion.* Baltimore: Penguin.
Klüver H, Bucy PC. 1939. Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. Arch Neurol Psych 42:979-1000.
Lange CG. 1985. *Om Sindsbevaegelser et Psyko. Fysiolog. Studie.* Copenhagen: Kromar.
LeDoux JE. 1992. Brain mechanisms of emotion and emotional learning. Curr Biol 2:191-197.

LeDoux JE. 1994. Emotion, memory and the brain. Sci Am 270:50-57.

MacLean PD. 1955. The limbic system («visceral brain») and emotional behavior. Arch Neurol Psych 73:130-134.

Moniz E. 1936. *Tentatives Opératoires dans le Traitement de Certaines Psychoses.* Paris: Masson.

Morris JS, Frilt CD, Perrett DI, Rowland D, Yong AN, Calder AJ, Dolan RJ. 1996. A different neural response in the human amygdala is fearful and happy facial expressions. Nature 383:812-815.

Nieuwenhuys R, Voogd J, van Huijzen Chr. 1988. *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas,* 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag.

Papez JW. 1937. A proposed mechanism of emotion. Arch Neurol Psych 38:725-743.

Phillips RG, Le Doux JE. 1995. Lesions of the fornix but not the entorhinal or perirhinal cortex interfere with contextual fear conditioning. J Neurosci 15:5308-5315.

Ranson SW. 1934. The hypothalamus: its significance for visceral innervation and emotional expression. Trans Coll Physicians Phila Ser 4 2:222-242.

Rolls ET, Hornak J, Wade D, McGrath JMc. 1994. Emotion-related learning in patients with social and emotional changes associated with frontal lobe damage. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57:1518-1524.

Woodworth WS, Sherrington CS. 1904. A pseudaffective reflex and its spinal path. J Physiol (Lond) 31:234-243.

Young AW, Aggleton JP, Hanley JR. 1995. Face processing impairments after amygdalectomy. Brain 118:15-24.

51

Estados de motivación y adictivos

Los estados instintivos son casos simples de estados de motivación para los que son válidos los modelos de servocontrol

En la termorregulación está implicada la integración de respuestas autónomas, endocrinas y motoras esqueléticas

La conducta alimentaria está regulada por mecanismos variados

- Elementos dobles de control en el hipotálamo contribuyen al control de la toma de alimentos
- La toma de alimentos está controlada por señales a corto y a largo plazo
- En el control de la toma de alimentos participan genes específicos

El acto de beber está regulado por la osmolalidad de los tejidos y por el volumen vascular

Los estados de motivación pueden regularse por factores diferentes de las necesidades tisulares

- Limitaciones ecológicas
- Mecanismos de anticipación
- Factores hedónicos

Las vías dopaminérgicas mesolímbicas, importantes para el refuerzo, también son utilizadas por algunas drogas de abuso

- Las neuronas dopaminérgicas límbicas participan en la activación de la conducta
- Las drogas de abuso aumentan el nivel de dopamina liberada en el cerebro

Resumen

HASTA ESTE MOMENTO nuestro análisis del control nervioso de la conducta en este libro se ha centrado en cómo el cerebro traduce la información sensitiva externa sobre los sucesos del ambiente en percepciones coherentes y en acción motora. En las dos partes finales del libro examinaremos la forma en que el desarrollo y el aprendizaje configuran profundamente la capacidad del cerebro para lograrlo. Estas partes del libro se ocupan en gran medida de los aspectos cognitivos de la conducta, lo que una persona sabe acerca del mundo exterior. Sin embargo, la conducta tiene también aspectos no cognitivos que reflejan no lo que el individuo sabe, sino lo que necesita o desea. Aquí nos ocuparemos de la manera en que los individuos responden a estímulos *internos* y externos. Éste el dominio de la motivación.

La motivación es un cajón de sastre que alude a diversos factores neuronales y fisiológicos que inician, mantienen y dirigen la conducta. Se piensa que estos factores internos explican, en parte, la variación del comportamiento de un individuo a lo largo del tiempo. Como se trató anteriormente en este libro, los conductistas, que dominaron el estudio de la conducta en la primera mitad del siglo XX, ignoraron en gran medida los factores internos en sus intentos de explicar la conducta. Con el desarrollo de la psicología cognitiva hace unos decenios, el modelo conductista ha retrocedido, y la motivación, con toda su complejidad, ha vuelto a ser el objeto de la investigación científica seria.

El estudio biológico de la motivación se limitaba, hasta hace bastante poco, a estudios de instancias fisiológicas u homeostáticas de motivación denominadas estados instintivos. Por esta razón nuestro análisis se centra fundamentalmente en los estados instintivos, que son el resultado de procesos homeostáticos relacionados con el hambre, la sed y la termorregulación. Los estados instintivos se caracterizan por tensión y molestias debidas a una necesidad fisiológica, seguidas de alivio cuando la necesidad es satisfecha.

Sin embargo, es importante reconocer que los estados instintivos son solamente un subtipo, quizá los ejemplos más simples, de los estados de motivación que dirigen la conducta. En general, los estados de motivación se pueden clasificar en sentido amplio en dos tipos: 1) estados instintivos elementales y fuerzas reguladoras fisiológicas

más complejas que entran en juego por alteraciones de las condiciones físicas internas como el hambre, la sed y la temperatura, y 2) aspiraciones personales o sociales adquiridas por la experiencia. Freud y los psicólogos cognitivos contemporáneos han sugerido que las dos formas, pero en especial las aspiraciones personales y sociales, representan una interacción compleja entre las fuerzas fisiológicas y sociales, y los procesos mentales conscientes e inconscientes. El estudio neurobiológico del segundo tipo de estados de motivación está en sus comienzos.

Las cuestiones vinculadas a los estados instintivos están relacionadas con la supervivencia. Las actividades que facilitan la supervivencia inmediata, como comer o beber, o las que aseguran la supervivencia a largo plazo, por ejemplo la conducta sexual o el cuidado de la prole, son placenteras y existe un gran impulso natural a repetirlas. Los estados instintivos dirigen la conducta hacia objetivos positivos específicos y la apartan de los negativos. Además, los estados instintivos requieren una organización de las conductas individuales en una secuencia orientada a un objetivo. Lograr el objetivo disminuye la intensidad del estado instintivo y así cesa la conducta motivada. Un gato hambriento está siempre atento a un posible ratón ocasional, listo para saltar si aparece ante su vista. Una vez satisfecho, durante cierto tiempo no vuelve a saltar. Finalmente, los estados instintivos tienen efectos generales: aumentan nuestro nivel general de excitación y por tanto facilitan nuestra capacidad para actuar.

Los estados instintivos sirven por tanto a tres funciones: dirigen la conducta hacia un objetivo específico o la alejan de él; organizan las conductas individuales en una secuencia coherente, orientada a una finalidad; y aumentan el grado general de alerta, proporcionando al individuo energía para la acción.

Los estados instintivos que los neurobiólogos han estudiado con más eficacia están relacionados con la regulación de la temperatura, el hambre y la sed. Hasta hace poco, estos estados instintivos se inferían sólo de la conducta, pero a medida que sabemos más sobre los correlatos fisiológicos de los estados instintivos, dependemos menos de los conceptos psicológicos tradicionales de motivación, y más de los modelos de servocontrol aplicados a los organismos vivos. Hay que reconocer que este enfoque reduce los estados instintivos a un reflejo homeostático complejo que responde a múltiples estímulos. Algunos de esos estímulos son internos y responden a un déficit de los tejidos; otros son externos (p. ej., la visión o el olor de la comida) y están regulados por sistemas excitadores e inhibidores. Como en la regulación de los estados internos participan el sistema nervioso autónomo y el sistema endocrino, consideraremos la relación entre los estados de motivación y las respuestas autónomas y neuroendocrinas.

En primer lugar, examinaremos cómo los modelos de servocontrol han permitido que el estudio de los estados instintivos sea susceptible de experimentación biológica. Después, estudiaremos la regulación de estos estados de motivación simples por factores diferentes de los déficit tisulares, como los ritmos circadianos, las limitaciones ecológicas, y el placer. Finalmente, analizaremos los sistemas nerviosos del cerebro que se ocupan de la recompensa o el refuerzo, un componente importante de la motivación. Estos sistemas nerviosos han sido bien definidos. La mayoría de las sustancias adictivas, como la nicotina, el alcohol, los opiáceos y la cocaína, ejercen sus acciones actuando o formando parte de las mismas vías nerviosas que median las conductas motivadas positivamente, que resultan esenciales para la supervivencia.

Los estados instintivos son casos simples de estados de motivación para los que son válidos modelos de servocontrol

Los estados instintivos se pueden entender por analogía con los sistemas de control, o *servomecanismos*, que regulan las máquinas. Aunque todavía no se han demostrado de forma directa servomecanismos fisiológicos específicos, el modelo del servomecanismo nos permite estructurar nuestro pensamiento respecto al complejo funcionamiento de la homeostasis, y nos hace posible definir experimentalmente el control fisiológico de la homeostasis.

El mayor éxito de este enfoque se ha obtenido aplicándolo a la regulación de la temperatura. Como la temperatura corporal es fácil de medir, se han estudiado los mecanismos termorreguladores examinando la relación entre el estímulo interno (temperatura) y diversos estímulos externos. Esta estrategia de sistemas de control ha tenido menos éxito cuando se ha aplicado a conductas reguladoras más complejas, como comer, beber, o el comportamiento sexual, en las cuales son difíciles de identificar y medir los estímulos internos importantes. Sin embargo, en la actualidad el modelo de sistemas de control es probablemente la mejor estrategia para analizar incluso estos estados internos más complejos.

Los servomecanismos mantienen una *variable controlada* entre ciertos límites. Una forma de regular la variable controlada es medirla por medio de un detector de retroacción y comparar el valor medido con el valor deseado o *valor de referencia*. La comparación la hace un detector de error, o *integrador*, que genera una *señal de error* cuando el valor de la variable controlada no se ajusta al valor de referencia. La señal de error impulsa después a los elementos de control que ajustan al sistema controlado en la dirección deseada. La señal de error no sólo es controlada por estímulos de retroacción internos, sino también por estímulos externos. Todos los ejemplos de control fisiológico parecen comprender tanto efectos inhibitorios como excitadores, que funcionan en conjunto para ajustar el sistema de control (Fig. 51-1).

El sistema de control empleado para calentar una casa demuestra estos principios. La caldera es el elemento

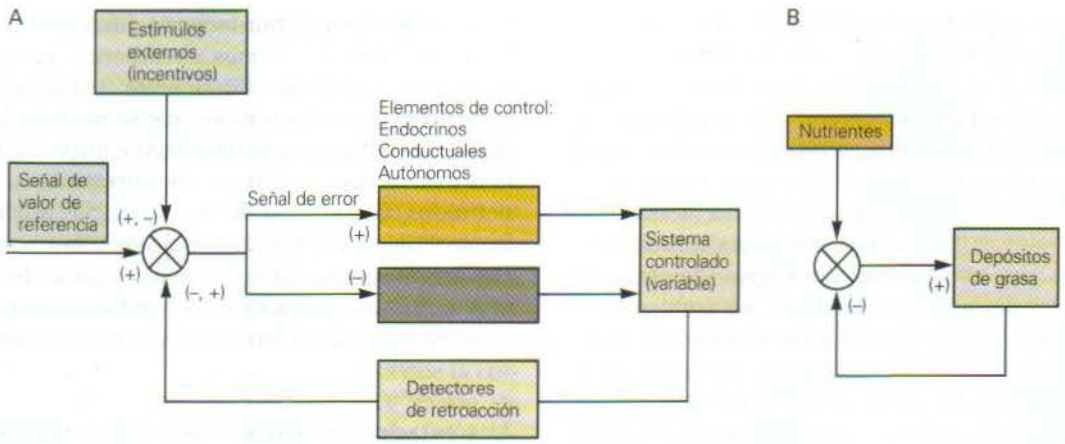


Figura 51-1. Los procesos homeostáticos se pueden analizar en términos de sistemas de control.

A. Un sistema de control regula una variable controlada. Cuando una señal de retroacción indica que la variable controlada está por debajo o por encima del valor de referencia, se genera una señal de error. Esta señal activa (o facilita) las conductas y las respuestas fisiológicas apropiadas, e inactiva (o suprime) las respuestas incompatibles. También se puede generar una señal de error por estímulos externos (incentivos).

B. Un sistema de retroacción negativa sin valor de referencia controla los depósitos de grasa. (Basada en datos de DiGirolamo y Rudman, 1968.)

controlador. La temperatura de la habitación es la variable controlada. El termostato es el detector de error. La temperatura fijada en el termostato es la variable de referencia. Finalmente, la eferencia del termostato es la señal de error que conecta o desconecta el elemento controlador.

En la termorregulación está implicada la integración de respuestas autónomas, endocrinas y motoras esqueléticas

La regulación de la temperatura se ajusta con precisión al modelo de un sistema de control. La temperatura corporal normal es el valor de referencia en el sistema de termorregulación. El integrador y muchos elementos de control de la temperatura parecen estar situados en el hipotálamo. Como la regulación de la temperatura requiere respuestas autónomas, endocrinas y motoras esqueléticas integradas, las conexiones anatómicas del hipotálamo lo hacen especialmente apto para esta tarea. Los detectores de retroacción recogen información sobre la temperatura corporal de dos fuentes fundamentales: los receptores de la temperatura periférica, localizados por todo el cuerpo (en la piel, la médula espinal y las vísceras) y los receptores centrales, situados exclusivamente en el hipotálamo anterior. Los receptores hipotalámicos son probablemente neuronas cuyo ritmo de activación depende mucho de la temperatura local, que a su vez está influida de manera importante por la temperatura de la sangre.

Aunque el área hipotalámica anterior participa en la detección de la temperatura, el control de la temperatura corporal parece estar regulado por regiones del hipotálamo independientes. El hipotálamo anterior (área preóptica) es el mediador de los descensos de la temperatura corporal, y el posterior, el de los incrementos. Así, la estimulación eléctrica del hipotálamo anterior causa vasodilatación de los vasos de la piel, jadeo y supresión del escalofrío, respuestas que disminuyen la temperatura corporal. Por el contrario, la estimulación eléctrica del hipotálamo posterior produce un conjunto opuesto de respuestas, que generan o conservan el calor (Fig. 51-2). Como ocurre con las respuestas de miedo, que son provocadas por la estimulación eléctrica del hipotálamo (Capítulo 50), las respuestas de la regulación de la temperatura desencadenadas por la estimulación eléctrica incluyen también respuestas involuntarias adecuadas en las que participa el sistema motor esquelético. Por ejemplo, la estimulación del hipotálamo anterior (zona preóptica) produce jadeo, mientras que la estimulación del hipotálamo posterior ocasiona escalofrío.

Los experimentos de ablación corroboran el papel crucial del hipotálamo en la regulación de la temperatura. Las lesiones del hipotálamo anterior causan hipertermia crónica y eliminan las respuestas principales que en condiciones normales disipan el exceso de calor. Las lesiones del hipotálamo posterior tienen relativamente poco efecto si se mantiene al animal a temperatura ambiente (aproximadamente a 22 °C). Sin embargo, si se expone al animal al frío, éste entra rápidamente en hipotermia, por el fracaso de los mecanismos homeostáticos de generación y conservación del calor.

El hipotálamo controla también las respuestas endocrinas a las variaciones de la temperatura. Así, la exposición al frío a largo plazo puede facilitar la liberación de tiroxina, que aumenta el calor corporal incrementando el metabolismo de los tejidos. Además de impulsar las res-

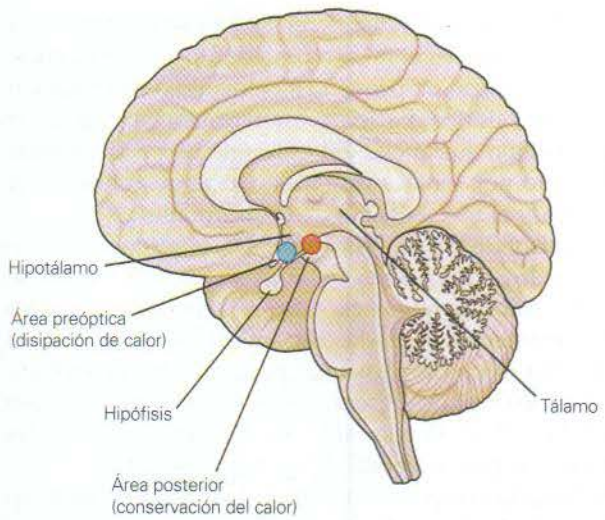


Figura 51-2. Este corte sagital del encéfalo humano ilustra las regiones hipotalámicas que se ocupan de la conservación y disipación de calor.

puestas autónomas endocrinas y musculares esqueléticas no voluntarias, la señal de error del sistema de control de la temperatura puede impulsar también conductas voluntarias que reducen al mínimo la señal de error. Por ejemplo, se puede enseñar a una rata a que presione un botón para recibir oleadas de aire fresco en un ambiente cálido. Después del entrenamiento, cuando la cámara está a temperatura ambiente normal, la rata no presionará el botón del aire frío. Si el hipotálamo anterior se calienta localmente perfundiéndolo con agua caliente a través de una sonda hueca, la rata correrá al botón de aire frío y lo oprimirá repetidas veces.

La integración hipotalámica de aferencias periféricas y centrales se puede demostrar calentando el ambiente (y a través de ello la piel del animal) a la vez que se enfría o se calienta el hipotálamo. Cuando se calientan tanto el hipotálamo como el ambiente, la rata oprime el botón de aire frío más rápidamente que cuando se calienta cada parte por separado. Sin embargo, incluso en un ambiente caliente se puede suprimir por completo la activación del aire frío enfriando el hipotálamo (Fig. 51-3).

Los registros de neuronas del área preóptica y del hipotálamo anterior apoyan la idea de que el hipotálamo integra la información periférica y central importante para regular la temperatura. Algunas neuronas de esta región, llamadas *neuronas sensibles al calor*, incrementan su activación cuando se calienta el tejido hipotalámico local. Otras neuronas, llamadas *neuronas sensibles al frío*, responden al enfriamiento local. Las neuronas sensibles al calor, además de responder al calentamiento local del cerebro, generalmente se excitan por el calentamiento de la piel y de la médula espinal, y se inhiben enfriando la piel o la médula espinal. Las neuronas sensibles al frío muestran el comportamiento opuesto. Por ello, estas neuronas podrían integrar la información térmica de los receptores periféricos con la de las neuronas del interior del cráneo. Además, muchas neuronas sensibles a la temperatura del hipotálamo también responden a estímulos no térmicos, como la osmolaridad, la glucosa, los esteroides sexuales y la presión arterial.

En los seres humanos, el valor de referencia del sistema de control de la temperatura es aproximadamente 37 °C, aunque normalmente varía hasta cierto punto a lo largo del día, disminuyendo al mínimo durante el sueño. El valor de referencia se puede alterar en estados patológicos, por ejemplo, a través de la acción de los pirógenos, que inducen fiebre. Los pirógenos sistémicos, como la interleucina 1, un producto de los macrófagos, penetran en el cerebro en lugares en los que la barrera hematoencefálica es incompleta, como el área preóptica, y actúan allí elevando el valor de referencia. La temperatura corporal sube después hasta que se alcanza el nuevo valor de referencia.

Cuando esto ocurre se activa una parte del cerebro conocida como área antipirética, que limita la magnitud de la fiebre. El *área antipirética* comprende los núcleos septales, que están localizados por delante de las zonas preópticas hipotalámicas, cerca de la comisura anterior. El área antipirética está inervada por neuronas que emplean como transmisor el péptido vasopresina. La inyección de

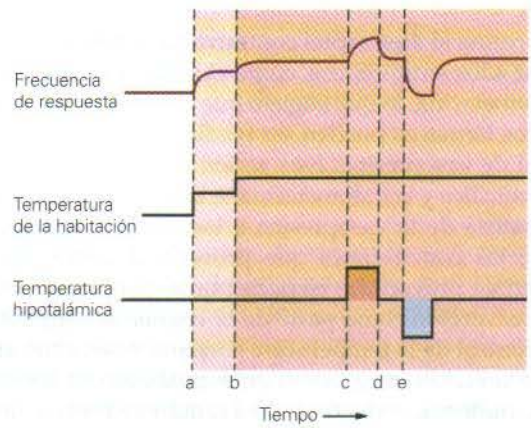


Figura 51-3. En el hipotálamo se suman la información periférica y central sobre la temperatura. Las variaciones de la temperatura de la habitación o de la temperatura local del hipotálamo alteran la frecuencia de respuesta de ratas entrenadas para presionar un botón y recibir un breve soplo de aire fresco. Cuando se eleva la temperatura de la habitación, aumentando probablemente la temperatura de la piel, aumenta la frecuencia de respuesta, más o menos de forma proporcional al incremento de la temperatura (puntos **a** y **b**). Si también se incrementa la temperatura del hipotálamo (perfundiendo agua caliente a través de una sonda hueca), la frecuencia de respuesta es el reflejo de la suma de la información procedente de la piel y la temperatura hipotalámica (puntos **c** y **d**). Si la temperatura cutánea permanece lo suficientemente alta pero se enfría el hipotálamo, la frecuencia de respuesta disminuye o es suprimida del todo (punto **e**). (Tomado de datos de Corbit, 1973, y Satinoff, 1964).

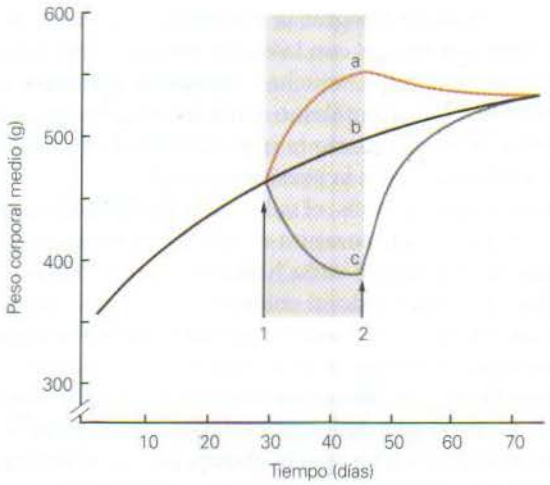


Figura 51-4. Los animales tienden a ajustar la toma de alimentos para lograr un peso normal. Las gráficas representan una curva de crecimiento esquematizada de un grupo de ratas. En la **flecha 1** un tercio de los animales fueron mantenidos con su dieta normal (**curva b**), a un tercio se les forzó la alimentación (**curva a**) y a otro tercio se le limitó la dieta (**curva c**). En la **flecha 2** se permitió a las ratas una dieta normal (*ad libitum*). Los animales a los que se forzó la alimentación adelgazaron y los animales privados de comida engordaron hasta que el peso medio de los dos grupos se aproximó al de la curva normal de crecimiento (**b**). (Adaptado de Keesey y cols., 1976.)

vasopresina al área septal contrarresta la fiebre de forma similar a los antipiréticos, como el ácido acetilsalicílico y la indometacina, lo que sugiere que algunos de los efectos de estos fármacos pueden ser mediados por la liberación central de vasopresina. Esta acción antipirética del ácido acetilsalicílico y la indometacina se bloquea inyectando un antagonista de la vasopresina a los núcleos septales. De hecho, las convulsiones que provoca la fiebre elevada pueden ser provocadas en parte por la vasopresina liberada en el cerebro como parte de la respuesta antipirética.

El control de la temperatura corporal es un claro ejemplo de la acción integradora del hipotálamo en la regulación autónoma, endocrina y del estado instintivo. Ilustra de qué forma opera el hipotálamo tanto directamente sobre el medio interno como indirectamente, proporcionando a los sistemas nerviosos superiores información sobre el medio interno.

La conducta alimentaria está regulada por mecanismos variados

Al igual que la termorregulación, la conducta alimentaria puede analizarse también como un sistema de control, aunque a todos los niveles del análisis la comprensión de la conducta alimentaria es menor. Una razón para pensar que la conducta alimentaria está sometida a un sistema de control es que el peso corporal parece estar regulado por un valor de referencia. Los seres humanos a menudo mantienen el mismo peso durante muchos años. Dado que incluso un pequeño incremento o disminución del aporte calórico diario podría terminar por producir una variación sustancial del peso, el cuerpo debe estar gobernado por señales de retroacción que controlan la ingestión y el metabolismo de los nutrientes.

El control de la toma de nutrientes se ve con más claridad en los animales en los cuales el peso corporal se aleja del valor de referencia por privación de alimento o por alimentación forzada. En ambos casos, el animal ajustará la toma de alimentos posterior (hacia arriba o hacia abajo) hasta recuperar un peso apropiado para su edad (Fig. 51-4). Por lo tanto, se dice que los animales *defienden* su peso corporal de las perturbaciones.

Aunque la temperatura corporal es relativamente similar en todos los individuos, el peso corporal es muy variado. Además, el valor de referencia aparente de un individuo puede variar con el estrés, lo apetitosa que sea la comida, el ejercicio y otros muchos factores genéticos y ambientales. Una posible explicación de esta diferencia entre la regulación de la temperatura y el peso corporal es que el propio valor de referencia del peso corporal puede variar a causa de diversos factores. Otra posibilidad es que el peso corporal esté regulado por un sistema de control que no tenga un mecanismo formal de valor de referencia pero que de todas maneras actúe como si existiera ese valor (Fig. 51-1B).

Elementos dobles de control en el hipotálamo contribuyen al control de la toma de alimento

Se piensa que la toma de alimentos está bajo el control de dos regiones del hipotálamo: una región ventromedial y una lateral. En 1942, Albert W. Hetherington y Stephen Walter Ranson descubrieron que la destrucción de los núcleos ventromediales del hipotálamo induce a comer en exceso (*hiperfagia*) y provoca obesidad grave. Por el contrario, las lesiones bilaterales del hipotálamo lateral producen un abandono de la comida (*afagia*), de forma que el animal muere, salvo que se le obligue a alimentarse. La estimulación de la región ventromedial suprime la toma de alimentos, mientras que la del hipotálamo lateral la desencadena.

Estas observaciones se interpretaron inicialmente como que el hipotálamo lateral contiene un *centro de alimentación* y el hipotálamo medial un *centro de saciedad*. Esta conclusión venía reforzada por estudios que mostraban que la estimulación química de estas partes del hipotálamo también podía alterar la conducta alimentaria. Sin embargo, esta conclusión, conceptualmente atractiva, se reveló errónea cuando quedó claro que el cerebro no está organizado en centros diferenciados que regulen por sí mismos funciones específicas. Más bien, como ocurre con la percepción y la acción, los circuitos nerviosos que median funciones homeostáticas, como la con-

ducta alimentaria, están distribuidos por diversas estructuras del encéfalo.

Se cree que parte de los efectos sobre la conducta alimentaria de las lesiones del hipotálamo medial o lateral se deben a disfunciones provocadas por daños de otras estructuras. Tres factores revisten una importancia especial: 1) la alteración en la información sensitiva, 2) la alteración del valor de referencia, y 3) la interferencia en la excitación conductual por la lesión de fibras dopaminérgicas de paso.

En primer lugar, las lesiones del hipotálamo lateral a veces provocan déficit sensitivos o motores como consecuencia de la destrucción de las fibras del sistema del trigémino y de las fibras dopaminérgicas del haz medial del prosencéfalo. La pérdida sensitiva puede contribuir a una disminución de la toma de alimentos, al igual que a la denominada agnosia sensitiva, que se produce después de las lesiones del hipotálamo lateral. Así, una lesión unilateral del hipotálamo lateral provoca una pérdida de las respuestas orientadoras a estímulos visuales, olfatorios o somatosensitivos presentados en el lado contrario a la lesión. De forma similar, disminuyen las respuestas de toma de alimentos cuando se presenta en el lado contralateral a la lesión. No está claro si esta agnosia sensitiva se debe a un trastorno de los sistemas sensitivos o a una interferencia en los sistemas motores que dirigen las respuestas contralaterales a la lesión.

También se ven respuestas sensitivas alteradas en los animales con lesiones de la región del núcleo ventromedial. Estos animales presentan un aumento de las respuestas a las propiedades aversivas o atractivas de la comida y otros estímulos. Sometidos a una dieta normal, comen más que los animales sin lesiones. Como la reducción de la toma de alimentos es similar a la que se observa en animales que se han vuelto obesos por ingestión forzada de comida, el aumento de la respuesta sensitiva a la comida de los animales con lesiones hipotalámicas ventromediales es, por lo menos en parte, consecuencia, y no causa, de la obesidad. Esta interpretación se ve corroborada por el hallazgo de Stanley Schachter de que algunos seres humanos obesos sin indicios de lesión del hipotálamo medial también tienen una respuesta excesiva al sabor de la comida.

Segundo, las lesiones hipotalámicas pueden alterar el valor de referencia de la regulación del peso corporal. Las ratas a las que se hizo pasar hambre para disminuir su peso corporal antes de provocarles una lesión en el hipotálamo lateral comían cantidades superiores a las normales y engordaron cuando volvieron a comer, mientras que los controles (no sometidos a hambre) adelgazaron (Fig. 51-5). La inanición aparentemente llevaba el peso de estos animales a un nivel inferior al valor de referencia determinado por la lesión lateral. Por el contrario, los animales a los que se forzó a comer antes de practicarles lesiones *ventromediales* hipotalámicas no comieron en exceso, lo que habrían hecho si previamente no hubieran sido alimentados a la fuerza.

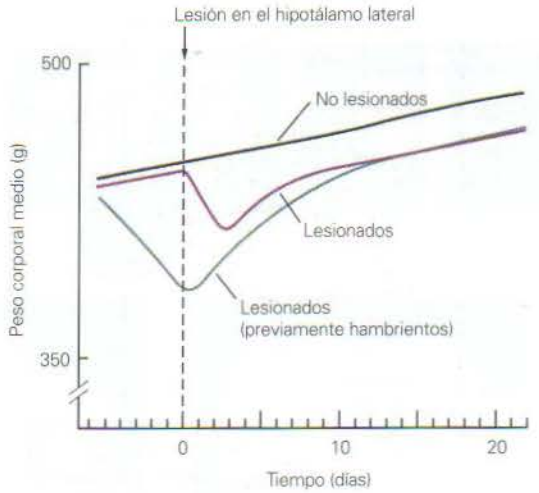


Figura 51-5. El valor de referencia del peso corporal parece alterarse en las lesiones del hipotálamo lateral. En este experimento se emplearon tres grupos de ratas. El grupo de control se mantuvo con una dieta normal. En el día 0 se practicaron a los animales de los otros dos grupos pequeñas lesiones en el hipotálamo lateral. Uno de esos grupos había sido mantenido con una dieta normal, y el otro se había mantenido hambriento antes de la lesión y en consecuencia había adelgazado. Después de la lesión se dio acceso libre a la comida a los tres grupos. Los animales lesionados que no habían sido sometidos a un período previo de hambre disminuyeron inicialmente su ingestión de alimentos y adelgazaron, mientras que los que habían estado hambrientos engordaron rápidamente hasta alcanzar el nivel de los otros animales lesionados. (Adaptado de Keesey y cols, 1976.)

Tercero, las lesiones del hipotálamo lateral pueden dañar a las fibras dopaminérgicas que se dirigen desde la sustancia negra al estriado a través del fascículo medial del prosencéfalo, así como a las que emanan del área tegmentaria ventral (las proyecciones mesolímbicas) e inervar estructuras asociadas al sistema límbico (la corteza prefrontal, el núcleo amigdalino y el núcleo accumbens; véase Capítulo 45). Cuando se seccionan experimentalmente fibras dopaminérgicas por debajo o por encima del nivel del hipotálamo, o se destruyen con la toxina específica 6-OH-dopamina, los animales muestran un estado de hipoexcitación y una afagia que amenaza su vida, similar a la que se produce después de las lesiones del hipotálamo lateral.

La disminución de dopamina no explica por completo el síndrome hipotalámico lateral. El perfil fisiológico y la recuperación de los patrones fisiológicos de alimentación son diferentes después de las lesiones del hipotálamo lateral y tras el agotamiento de dopamina, lo que demuestra que tanto el sistema de la dopamina como los sustratos hipotalámicos contribuyen al control de la alimentación.

Las lesiones exclusivas de las neuronas dopaminérgicas o la pérdida aislada de las neuronas del hipotálamo lateral (empleando las excitotoxinas ácido caínico o iboténico) producen déficit conductuales menos intensos

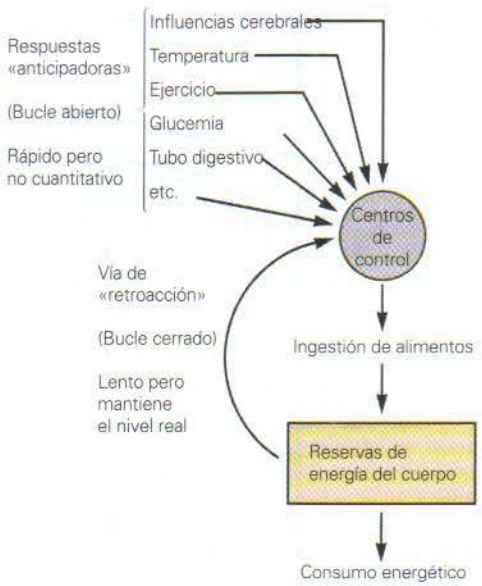


Figura 51-6. Modelo hipotético de los mecanismos que regulan el equilibrio energético en los mamíferos. (Adaptado de Hervey, 1969.)

que los producidos tras las lesiones clásicas del hipotálamo lateral. La pérdida combinada de neuronas del hipotálamo lateral y de fibras dopaminérgicas produce el síndrome clásico, alterando tanto el sustrato de control de la retroacción fisiológica como los sistemas nerviosos que generan la conducta apropiada. De hecho, la apomorfina, un agonista de la dopamina, restablece las respuestas de comer y beber a estímulos fisiológicos en ratas después de la disminución de dopamina, pero no en ratas con lesiones del hipotálamo lateral. Más adelante examinaremos el papel de la dopamina en la recompensa de la comida y de forma más general en el refuerzo cuando consideremos los estudios de autoestimulación intracraneal, el efecto de los fármacos que bloquean la dopamina sobre las conductas aprendidas para obtener comida y el efecto de refuerzo de las drogas adictivas.

Parte de las pruebas más convincentes que implican al hipotálamo en el control de la alimentación proceden de estudios que muestran que una extensa gama de transmisores producen profundas alteraciones en la conducta alimentaria si se inyectan en el hipotálamo lateral y en la zona de los núcleos paraventriculares. Estos estudios ilustran también que diferentes sistemas químicos participan en el control de distintas clases de nutrientes. La aplicación de noradrenalina al núcleo paraventricular estimula intensamente la toma de alimentos; pero si se les deja elegir, los animales comerán más hidratos de carbono que proteínas o grasas. Por el contrario, si se aplica el péptido galanina aumenta de forma selectiva la ingestión de grasas, mientras que los opiáceos facilitan el consumo de proteínas.

La toma de alimentos está controlada por señales a corto y a largo plazo

¿Qué señales emplea el organismo para regular la toma de alimentos? Se han identificado dos señales principales para el hambre: las señales a corto plazo que regulan el tamaño de cada toma de alimentos y señales a largo plazo que regulan el peso corporal en su conjunto (Fig. 51-6). Las señales a corto plazo consisten fundamentalmente en propiedades químicas del alimento que actúan en la boca, estimulando la conducta de alimentación, y en el aparato digestivo y el hígado, inhibiendo la toma de alimentos. Las señales de saciedad a corto plazo acceden al hipotálamo a través de las vías viscerales aferentes, comunicando fundamentalmente con las regiones hipotalámicas laterales. La eficacia de las señales a corto plazo está regulada por las señales a largo plazo que reflejan el peso corporal. Como veremos con mayor detalle, una de estas señales importantes es el péptido leptina, segregado por las células de almacenamiento de la grasa (*adipocitos*). Por medio de esta señal, el peso corporal se mantiene razonablemente constante a lo largo de una amplia gama de actividad y dieta.

El consumo diario de energía es sumamente constante cuando se expresa en función del tamaño corporal (Fig. 51-7A). El peso corporal se mantiene también en un valor de referencia por mecanismos autorregulados de retroacción que ajustan el índice metabólico cuando el organismo se aparta de su valor de referencia característico (Fig. 51-7B). Un animal al que se mantiene sometido a una dieta baja en calorías termina por necesitar menos alimentos para mantener su peso porque su metabolismo disminuye.

Se piensa que varias señales humorales son importantes en la regulación a corto plazo de la conducta alimentaria. El hipotálamo posee glucorreceptores que responden a los niveles sanguíneos de glucosa. Probablemente este sistema estimula la conducta de tomar alimentos (a diferencia de las respuestas autónomas a la glucemia) fundamentalmente durante situaciones de emergencia en las cuales la glucemia desciende drásticamente. Además, las hormonas gastrointestinales liberadas durante una comida pueden contribuir a la saciedad. Existen pruebas sólidas de una señal humoral a corto plazo de este tipo procedentes de estudios sobre el péptido colecistocinina (pancreocimina). La colecistocinina se libera del duodeno y la parte superior del intestino cuando en el interior de éste hay aminoácidos y ácidos grasos. La colecistocinina liberada en el tubo digestivo actúa sobre aferentes viscerales que afectan al tronco encefálico y las áreas hipotalámicas, que por sí mismas son sensibles a la colecistocinina. La inyección de pequeñas cantidades de colecisticinina y de otros péptidos (como neurotensina, calcitonina y glucagón) en los ventrículos, o concretamente en el núcleo paraventricular, inhibe la toma de alimentos. Por lo tanto, la colecistocinina liberada como

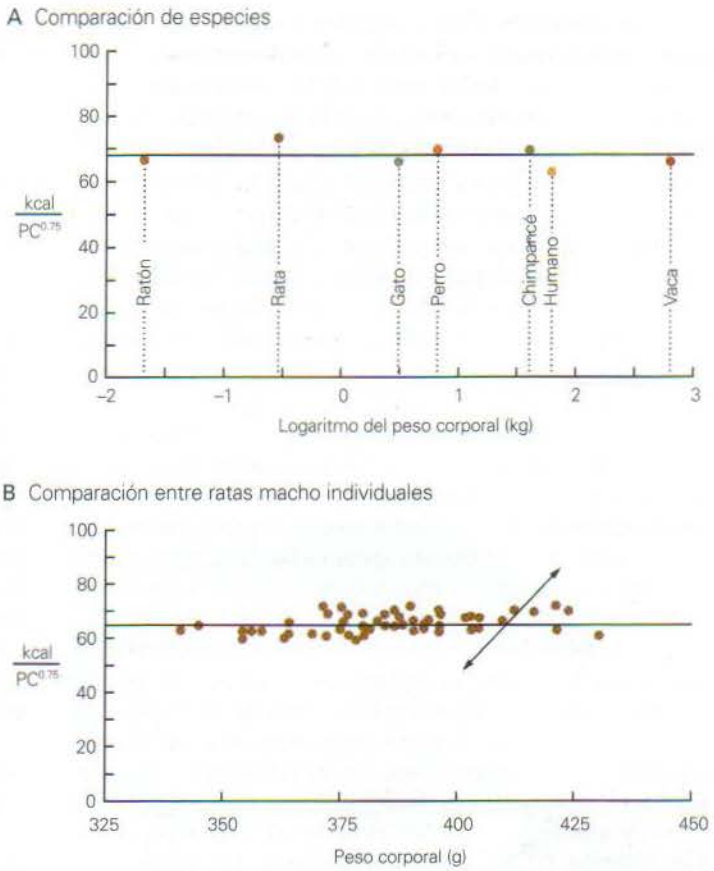


Figura 51-7. El gasto energético diario (kcal) es relativamente constante cuando se expresa por tamaño metabólico (peso corporal$^{0.75}$). (Adaptado de Keesey 1989 y Kleiber, 1947.)

A. Peso corporal y gasto energético diario de varias especies de mamíferos.

B. Relativa constancia de las kcal por $PC^{0.75}$ de machos de rata individuales de la misma cepa y edad respecto al peso corporal que cada uno mantiene espontáneamente. Si se fuerza a las ratas a engordar o adelgazar se vuelven respectivamente hipermetabólicas (**flecha hacia arriba**) o hipometabólicas (**flecha hacia abajo**). (El ejemplo se ha realizado en ratas que normalmente pesan 410 gramos.)

neuropéptido en el cerebro puede inhibir también la toma de alimentos, con independencia de su liberación por el tubo digestivo.

La colecistocinina es un ejemplo de hormona o neurorregulador que ejerce acciones centrales y periféricas independientes que están relacionadas funcionalmente. Otros ejemplos son la hormona liberadora de hormona luteinizante (conducta sexual), la corticotropina (conducta de estrés y de evitación) y la angiotensina (respuestas a la hemorragia). El empleo de las mismas señales químicas para funciones centrales y periféricas relacionadas está generalizado entre los vertebrados y los invertebrados. Ciertos invertebrados, como la babosa marina *Aplysia*, poseen neuronas serotoninérgicas específicas que facilitan las respuestas de toma de alimentos (actuando directamente sobre los músculos que participan en ella) y promueven la excitación (facilitando la excitabilidad de las neuronas motoras que inervan esos mismos músculos).

En el control de la toma de alimentos participan genes específicos

La crianza selectiva de ratones mutantes con trastornos crónicos del control de peso impulsó el descubrimiento de genes importantes que participan en la regulación a largo plazo de la toma de alimentos. Uno de ellos es el gen *ob* (Capítulo 3). Su producto génico, la leptina, se expresa en las células de almacenamiento de grasa y actúa como una hormona circulante que penetra en el cerebro e informa a las neuronas hipotalámicas sobre la abundancia de grasa. El resultado es que la conducta alimentaria, el metabolismo y la fisiología endocrina están acoplados al estado de nutrición de los organismos. La leptina adelgaza suprimiendo el apetito y estimulando el metabolismo. Desde hace mucho tiempo los fisiólogos conocían la existencia de una vía de retroacción poderosa y lenta que regula el gasto energético y controla la grasa corporal dentro de unos límites de ±1 % a lo largo de un período de años (Fig. 51-7). El gen *ob* constituye un eslabón crucial en esta vía de retroacción. Cuando no existe leptina funcionante en los mutantes *ob* homocigotos, el resultado es obesidad y diabetes tipo II (de comienzo tardío).

Las ratas a las que se fuerza a comer en exceso almacenan grasa, pero cuando se les ofrece una dieta normal comen menos hasta recuperar el peso normal. La extirpación quirúrgica de masa de grasa va seguida de un aumento en la toma de alimentos hasta que se restablecen los depósitos de grasa. Experimentos parabióticos, en los cuales se unen dos animales haciendo que compartan el mismo aparato circulatorio, demuestran la existencia de factores transmitidos por la sangre. Si uno de los animales unidos come en exceso, induce una disminución de la

toma de alimentos y un adelgazamiento en el otro. De forma similar, cuando uno de los animales unidos se vuelve obeso por una lesión en el núcleo ventromedial del hipotálamo, el otro animal reduce la ingestión de alimentos y pierde peso, probablemente por el aumento de los niveles de hormonas circulantes del compañero obeso. Sin embargo, un animal mutante *ob* unido a un animal normal come menos y engorda menos, lo que sugiere que la mutación se acompaña de la falta de una hormona circulante. La leptina se une a un receptor, de forma que las mutaciones del receptor de la leptina también podrían tener como consecuencia un trastorno a largo plazo de la toma de alimentos y de los depósitos de grasa. De hecho, en los ratones mutantes *db/db*, en los que es defectuoso el receptor de la leptina, la obesidad no mejora con la inyección de leptina. Sin embargo, en los seres humanos las causas genéticas de obesidad se deben fundamentalmente a una ausencia de respuesta apropiada a la leptina, desde el receptor de la leptina en adelante, más que a un déficit de leptina.

¿Cómo modifica la leptina la conducta alimentaria? Hay pruebas de que la leptina ejerce su acción, por lo menos en parte, regulando la liberación de neuropéptido Y (NPY). El NPY se sintetiza en las neuronas del núcleo infundibular del hipotálamo, y estas neuronas se proyectan hacia otras regiones del hipotálamo que controlan la toma de alimentos. La liberación de NPY en el hipotálamo estimula la ingestión de alimentos. La administración crónica de NPY en el cerebro simula el fenotipo de déficit de leptina y produce hiperfagia, obesidad e inhibición de la producción de hormona del crecimiento. Estos hallazgos sugieren que la leptina actúa inhibiendo las acciones del NPY. El hecho de que las neuronas del núcleo infundibular tengan receptores de leptina, y que ésta actúe sobre estas neuronas inhibiendo la expresión del péptido y su liberación por las neuronas, concuerda con esta idea. Un componente esencial de la acción de la leptina sobre el peso corporal es su capacidad para disminuir los efectos de las neuronas que secretan NPY, y así reducir el efecto de las señales a corto plazo que estimulan la ingestión de alimentos. Por el contrario, los niveles bajos de leptina potencian la acción de las señales a corto plazo que estimulan la toma de alimentos.

El acto de beber está regulado por la osmolalidad de los tejidos y por el volumen vascular

El hipotálamo regula el equilibrio hídrico por su control sobre las hormonas, como la hormona antidiurética. El hipotálamo regula también aspectos de la conducta de bebida. A diferencia de la toma de alimentos, donde el aporte es crucial, la cantidad de agua que se ingiere es relativamente poco importante mientras se cubra la necesidad mínima. Dentro de unos amplios límites, el exceso se elimina con facilidad por el riñón. Sin embargo, parece existir un valor de referencia, o cantidad ideal de aporte de agua, porque beber demasiado o demasiado poco representa una conducta ineficiente. Si un animal bebe cada vez menos líquido, pronto tendrá que interrumpir otras actividades y reiniciar la toma de líquidos para evitar la deshidratación. De forma similar, si bebe demasiado cada vez se obliga a emplear en beber, además de en orinar para eliminar el exceso de líquido, un tiempo innecesario.

La bebida está controlada por dos variables fisiológicas principales: la osmolalidad tisular y el volumen vascular (de líquido). Esto llevó a Alan Epstein a proponer que las principales aferencias de control de la sed surgen cuando existe una disminución de las dos variables fisiológicas (*hipótesis de la doble disminución*). Las señales relacionadas con las variables alcanzan mecanismos cerebrales que controlan la bebida a través de fibras aferentes procedentes de los receptores periféricos o por las acciones humorales sobre los receptores en el propio cerebro. Estas entradas controlan los mecanismos fisiológicos de conservación de agua de forma tal que, para mantener el equilibrio hídrico, la ingestión de líquido se coordina con el control de la pérdida de líquidos.

Por tanto, el hipotálamo integra señales hormonales y osmóticas que detectan el volumen celular y el estado del espacio extracelular. El volumen de agua del compartimiento intracelular es, en condiciones normales, aproximadamente el doble que el del espacio extracelular. Este delicado equilibrio está determinado por el equilibrio osmótico entre los compartimientos, que a su vez está determinado por el sodio extracelular. Por tanto, el control del sodio es un elemento esencial de los mecanismos homeostáticos que regulan la sed. Los dos impulsos, la sed y el apetito de sal, parecen depender de mecanismos separados pero relacionados entre sí. El acto de beber también puede ser controlado por la sequedad de la lengua. La hipertermia, detectada por lo menos en parte por las neuronas termosensibles del hipotálamo anterior, también puede contribuir a la sed.

Las señales de retroacción para la regulación del agua derivan de muchas fuentes. Los estímulos osmóticos pueden actuar directamente sobre las células osmorreceptoras (o receptores que detectan el nivel de Na^+), probablemente neuronas, del hipotálamo. Las señales de retroacción del volumen vascular están localizadas en el lado de baja presión de la circulación, la aurícula derecha y las paredes de las grandes venas vecinas, y las grandes variaciones de volumen pueden afectar también a los barorreceptores del cayado aórtico y al seno carotídeo. Las señales procedentes de estos orígenes pueden estimular la bebida. El bajo volumen sanguíneo, así como otras situaciones que disminuyen el sodio del organismo, pueden también generar la secreción de renina por el riñón. La renina, una enzima proteolítica, desdobla el angiotensinógeno plasmático en angiotensina I, que después es hidrolizada al octapéptido angiotensina II, muy activo.

La angiotensina II estimula la necesidad de beber, así como otras tres acciones fisiológicas que compensan la pérdida de agua: la vasoconstricción, el aumento de la liberación de aldosterona y el aumento de la liberación de vasopresina.

Para que la angiotensina transportada en el torrente circulatorio afecte a la conducta ha de atravesar la barrera hematoencefálica en zonas especializadas del cerebro. El *órgano subfornical* es una pequeña estructura neuronal que se extiende al interior del tercer ventrículo y que tiene capilares fenestrados que permiten con facilidad el paso de moléculas transportadas por la sangre (véase el Apéndice B sobre la barrera hematoencefálica). El órgano subfornical es sensible a bajas concentraciones de angiotensina II en la sangre, y esta información se transmite al hipotálamo por una vía nerviosa que une el órgano subfornical y el área preóptica. A su vez, las neuronas de esta vía emplean como transmisor una molécula análoga a la angiotensina. Así, la misma molécula regula la sed funcionando como hormona y como neurotransmisor. El área preóptica recibe también información de los barorreceptores de todo el cuerpo. Esta información es transmitida a diversas estructuras cerebrales que inician una búsqueda de agua y la bebida. Esta información de los barorreceptores se envía también al núcleo paraventricular, mediador de la liberación de vasopresina, que a su vez regula la retención de agua.

Las señales que terminan el acto de beber se conocen peor que las que lo inician. Sin embargo, está claro que la señal de terminación no siempre representa simplemente la ausencia de la señal iniciadora. Este principio es válido para numerosos ejemplos de regulación fisiológica y biológica, incluida la toma de alimentos. Por ejemplo, el hecho de beber en respuesta a un bajo volumen de líquido intravascular (por ejemplo, después de una hemorragia grave) termina mucho antes de haber rectificado el déficit. Esto tiene gran valor adaptativo, porque evita la intoxicación acuosa que se produciría por dilución excesiva de los líquidos extracelulares y parece evitar la hiperhidratación que podría provocarse por la absorción de líquido por el tubo digestivo mucho tiempo después de dejar de beber.

Los estados de motivación pueden regularse por factores diferentes de las necesidades tisulares

Hasta el momento nos hemos concentrado en formas simples de estados de motivación, estados instintivos que reducen al mínimo o eliminan déficit fisiológicos y que se inician de forma bastante directa por los sistemas de retroacción. Sin embargo, es evidente que la conducta humana depende de muchos factores que no guardan relación con el déficit tisular. Por ejemplo, las respuestas sexuales y la curiosidad sexual no parecen controladas por déficit de determinadas sustancias en el organismo. Incluso respuestas homeostáticas a déficit tisulares, como el beber y el comer, están reguladas por mecanismos innatos y aprendidos que regulan la acción directa de las señales de retroacción que indican déficit tisular. Los hábitos aprendidos y los sentimientos subjetivos de placer pueden anular las señales de retroacción introceptivas. Por ejemplo, las personas pueden elegir quedarse con hambre antes que consumir alimentos que han aprendido a evitar. Tres factores no relacionados con el déficit tisular parecen especialmente importantes en la regulación de las conductas motivadas: las necesidades ecológicas concretas del organismo, los mecanismos de anticipación y los mecanismos hedónicos (de placer).

Limitaciones ecológicas

Los detalles de determinadas conductas, como por ejemplo la velocidad en comer y el tipo de alimentos elegidos, están determinados por la selección evolutiva que configura las respuestas, de forma que sean adecuadas para la ecología de un determinado animal. Un medio de analizar el valor ecológico de las conductas motivadas es realizar un análisis de coste-beneficio, de forma similar a como lo hacen los economistas. En la conducta alimentaria, por ejemplo, los costes incluyen el tiempo y el esfuerzo necesario para buscar y conseguir la comida. El beneficio consiste en el aporte de nutrientes que en definitiva soportará un determinado nivel de éxito reproductivo. El espacio entre las comidas y su duración puede considerarse un reflejo del funcionamiento de mecanismos cerebrales que han evolucionado para aumentar al máximo la ganancia y reducir al mínimo el coste.

Según este tipo de análisis, los carnívoros pueden comer muy rápidamente, no porque tengan señales de retroacción especialmente potentes que indiquen una carencia grave, sino porque han desarrollado a lo largo de la evolución mecanismos que les ayudan a asegurarse de que no tendrán que compartir su presa con otros animales. Las consideraciones ecológicas no impiden tener en cuenta mecanismos homeostáticos, porque también los mecanismos homeostáticos han evolucionado para ayudar al organismo a adaptarse a sus condiciones ambientales particulares.

Mecanismos de anticipación

La regulación homeostática a menudo es anticipadora. Los mecanismos de reloj circadiano intrínsecos, así como otros mecanismos cronológicos, activan e inactivan las respuestas fisiológicas antes de que se produzca un déficit o necesidad tisular. En presencia de una señal repetida de 24 horas (normalmente los ciclos de luz-oscuridad de 24 horas), el ritmo circadiano es exactamente de 24 horas. Sin embargo, como hemos visto en el Capítulo 3,

Recuadro 51-1. El ansia de cocaína puede desencadenarse por señales ambientales que recuerdan el consumo de cocaína

La actividad en la región cerebral que participa en varias formas de memoria —activa, episódica y emocional— está relacionada directamente con la intensidad del ansia de cocaína. Se compararon, en un estudio de tomografía de emisión de positrones, pacientes que abusaban de la cocaína y voluntarios normales en dos ambientes. Los voluntarios participaron en dos sesiones de pruebas separadas por lo menos una semana. En la primera sesión se presentaron estímulos neutros y en la siguiente sesión estímulos relacionados con la cocaína. Los estímulos neutros consistían en objetos que se emplean en el arte y la artesanía (una bolsa de cuero, un pincel, botes de pintura, etc.) y un vídeo de una persona manipulando conchas. No había droga ni se ofreció. Los estímulos relacionados con la cocaína consistían en la parafernalia relacionada con la droga: un tubo de vidrio, un espejo, una cuchilla de afeitar, una paja, un billete de 10 dólares, 40 mg de clorhidrato de L-cocaína mezclada con una masa de lactosa, y una cinta de vídeo que mostraba la autoadministración de cocaína, fumar e inhalar y manipular cristales de polvo blanco. Para aumentar el ansia de cocaína en el grupo con abuso, se dijo a los sujetos del grupo de abusadores de cocaína que se les permitiría compartir la cocaína que veían una vez que hubiera terminado el experimento.

Las señales relacionadas con la cocaína no alteraron de forma significativa el flujo sanguíneo ni la percepción de ansia que describían los sujetos normales. Por el contrario, en el grupo que abusaba de la cocaína aumentó el flujo sanguíneo en la corteza prefrontal dorsolateral, el lóbulo temporal medial y el cerebelo, y el grado de variación del flujo sanguíneo guardó relación con el grado de ansia que describían (Fig. 51-8). Por tanto, los efectos de los estímulos dependen de la experiencia previa de uso de la cocaína.

Este estudio sugiere que los mecanismos que median el procesamiento de la memoria guardan tanta relación con el ansia de cocaína como los sustratos nerviosos que gobiernan el efecto directo de la cocaína. La identificación de un patrón específico de activación cerebral que se relacione con el ansia de cocaína puede orientar las futuras investigaciones sobre los mecanismos e intervenciones terapéuticas referentes al ansia de droga y la drogadicción, y posiblemente de otros trastornos repetitivos en los que participan drogas potentes.

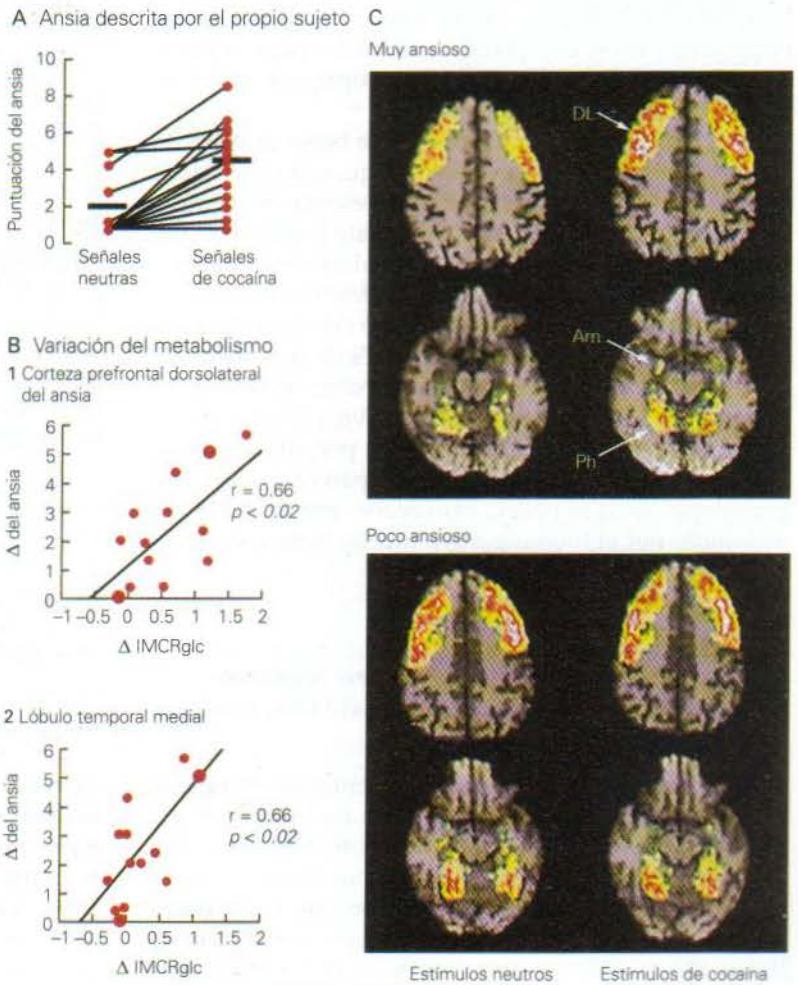


Figura 51-8. La descripción del ansia de los sujetos que abusan de cocaína guarda relación con los aumentos del flujo sanguíneo cerebral.

A. Respuestas de cada individuo a la pregunta, «¿Tiene ansia o ganas de cocaína?» durante la exposición a estímulos neutros o relacionados con la cocaína. La puntuación media del ansia (**barra horizontal**) es significativamente más elevada durante la exposición a estímulos relacionados con la cocaína que durante la exposición a estímulos neutros, y la magnitud de la respuesta varía considerablemente según los individuos.

B. Correlación del cambio en el ansia de cocaína descrita por los propios sujetos con la variación del metabolismo cerebral regional de glucosa (CCRglc) en dos regiones de la corteza en el grupo que recibe estímulos relacionados con la cocaína. La ordenada representa la diferencia entre el promedio de respuesta a la pregunta «¿Tiene ansia o ganas de cocaína?» obtenida en tres momentos durante la presentación de 30 minutos de estímulos neutros y relacionados con la cocaína. La abscisa representa la diferencia en el MCRglc entre las dos sesiones (estímulos de cocaína menos estímulos neutros).

C. Imágenes de PET con colores ficticios de la actividad metabólica en la corteza prefrontal dorsolateral y el lóbulo temporal medial (superpuestas sobre imágenes estructurales de resonancia magnética) que muestran los incrementos del lMCRglc asociados a la descripción de ansia por el propio sujeto. No se muestra la actividad metabólica fuera de esas zonas. **DL** = corteza prefrontal dorsolateral; **Am** = zonas; **Ph** = circunvolución del parahipocampo. (Adaptado de Grant y cols., 1996.)

los ritmos circadianos son autógenos, y se mantienen en la oscuridad constante, aunque durante períodos algo mayores o menores de 24 horas.

Existe un ritmo circadiano en casi todas las funciones homeostáticas. Como muchos de los ritmos están coordinados, el hipotálamo sería la localización ideal como mecanismo principal de reloj que los impulsara, o por lo menos que coordinara los mecanismos de reloj independientes localizados por todo el cerebro. De hecho, se ha demostrado que el núcleo supraquiasmático sirve para esta función.

Los animales con lesiones del núcleo supraquiasmático pierden el ritmo de 24 horas de liberación de corticosteroides, alimentación, bebida, actividad locomotriz y otras respuestas. La exposición de los animales a pulsos de luz precisamente en las fases en las que la luz puede desplazar el ritmo induce un aumento de los productos de los genes inmediatos tempranos, como *c-fos*, en las neuronas del núcleo supraquiasmático. Los productos de los genes inmediatos tempranos afectan a genes situados más abajo que desempeñan un papel en la regulación del marcapasos circadiano (véase Capítulo 3).

Factores hedónicos

El placer es sin lugar a dudas un factor esencial en el control de los comportamientos motivados en el ser humano. Los hombres son capaces de someterse a sí mismos a privaciones para aumentar el placer obtenido con la satisfacción de la privación (por ejemplo, saltarse una comida para disfrutar más de una cena), o para obtener placer satisfaciendo otra necesidad (hacer dieta para parecer atractivos).

Como el placer es subjetivo, resulta difícil estudiarlo experimentalmente en animales, pero existen razones para creer que una variable similar puede controlar la conducta motivada de los animales. Por ejemplo, las ratas a las que se administra una dieta muy sabrosa compuesta de diversas chucherías (galletas de chocolate, salami) comen mucho más que cuando se les da una dieta insulsa de comida para ratas con valor nutritivo comparable.

Se conocen mal los mecanismos nerviosos del placer, pero parece razonable pensar que se superponen, o incluso coinciden, con los mecanismos cerebrales que se ocupan de la recompensa y el refuerzo de la conducta aprendida (incluidos los hipotalámicos) (Recuadro 51-1).

Las vías dopaminérgicas mesolímbicas, importantes para el refuerzo, también son utilizadas por algunas drogas de abuso

Uno de los descubrimientos más importantes para entender la motivación fue el realizado en 1954 por James Olds y Peter Milner de que la estimulación eléctrica intracraneal del hipotálamo y las estructuras asociadas puede actuar como refuerzo o recompensa de la conducta (véase Capítulo 62). La estimulación cerebral actúa en muchos aspectos como las recompensas habituales, pero con una diferencia importante. Así como las recompensas habituales sólo son eficaces cuando el animal está en un estado instintivo determinado (por ejemplo, la comida sólo actúa como recompensa cuando el animal está hambriento), la estimulación eléctrica del cerebro opera con independencia del estado instintivo del animal. Esta observación condujo a la idea de que la estimulación eléctrica del cerebro actúa como recompensa porque 1) provoca un estado instintivo y 2) recluta sistemas neuronales que habitualmente se activan por estímulos reforzadores.

Las neuronas dopaminérgicas límbicas participan en la activación de la conducta

El encéfalo humano posee relativamente pocas neuronas dopaminérgicas, y éstas se dividen a partes iguales entre la sustancia negra, que es el origen de la vía nigroestriada, y el área tegmentaria, que origina las proyecciones mesocorticolímbicas (Capítulo 45). Las neuronas del área tegmentaria ventral constituyen la mayor parte de las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales que participan en la recompensa. Estas neuronas envían sus axones al núcleo accumbens, al estriado y a la corteza frontal, tres estructuras a las que se atribuye una participación en la motivación.

Cuando se entrena a animales para que se autoestimulen eléctricamente, estos estímulos activan neuronas dopaminérgicas en el área tegmentaria ventral, aumentando así la producción de dopamina en las sinapsis de las proyecciones mesolímbicas y mesocorticales. Las vías asociadas con las neuronas dopaminérgicas son también objetivos óptimos para la autoestimulación eléctrica. Con frecuencia, las ratas prefieren la autoestimulación a la comida o el apareamiento. Los bloqueadores de receptores como el haloperidol reducen el efecto de recompensa del alimento y de la autoestimulación intracraneal. Esta acción parece ser una prueba de peso de que la dopamina desempeña una función general en los mecanismos de refuerzo de las áreas límbicas.

Estos argumentos diversos implican a las neuronas dopaminérgicas mesencefálicas en el aprendizaje dependiente de la recompensa. Sin embargo, la dopamina es también esencial para la coordinación sensitivo-motora. La disminución selectiva de dopamina del sector ventrolateral del estriado trastorna la orientación a estímulos táctiles y olfatorios, así como la coordinación motora. En experimentos con fármacos que bloquean los receptores de dopamina tanto en el sistema límbico como en el estriado dorsal, resulta difícil saber si la disminución del valor hedónico de los reforzadores se debe a anhedonia y falta de motivación o a una incapacidad para responder al refuerzo.

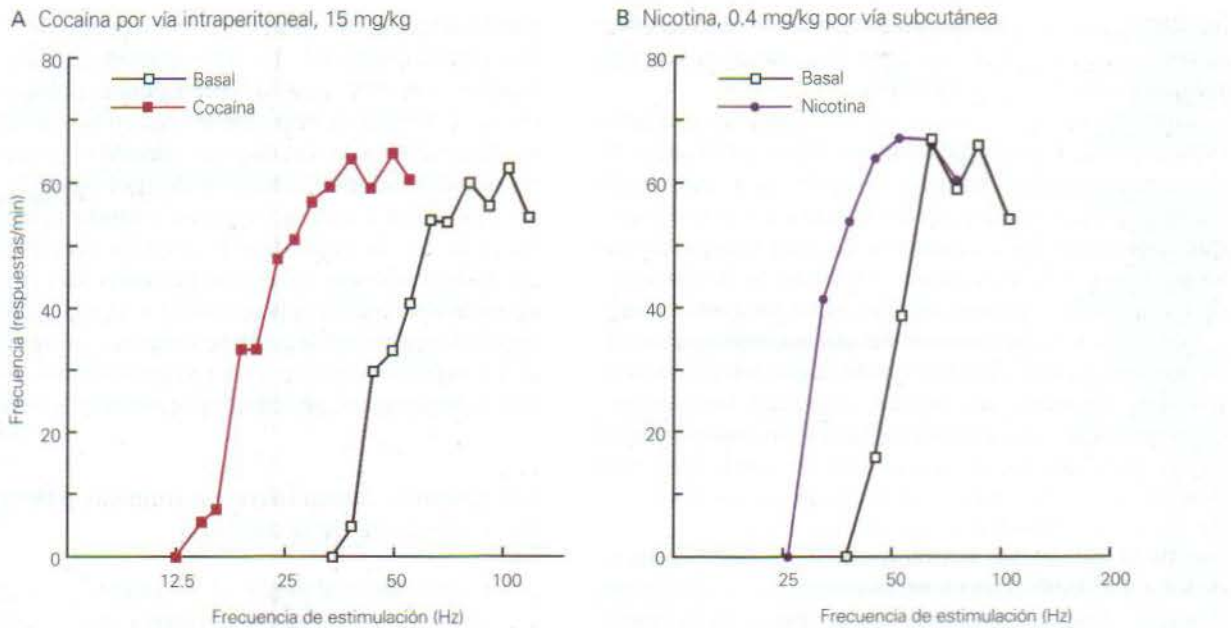


Figura 51-9. La cocaína y la nicotina afectan a la frecuencia de autoestimulación eléctrica del cerebro. A medida que asciende la frecuencia de la corriente de autoestimulación, la frecuencia con la que el sujeto oprime la palanca de autoestimulación aumenta. En presencia de las drogas los animales se autoestimulan con una corriente de baja frecuencia que previamente era ineficaz. (Adaptado de Wise y cols, 1992.)

Se piensa que el sistema de la dopamina mesolímbica controla las señales que regulan los impulsos biológicos y la motivación. Las sustancias que facilitan la transmisión dopaminérgica favorecen los procesos merced a los cuales estímulos por lo demás neutros adquieren propiedades de incentivo o reforzadoras y facilitan la búsqueda de más droga. Sin embargo, no está clara la forma en la que el sistema de la dopamina media el refuerzo. La estimulación eléctrica es en cierto sentido una recompensa no natural, de forma que podemos preguntarnos: ¿Son importantes las neuronas dopaminérgicas para las gratificaciones naturales como la comida, el agua y el sexo? Muchos experimentos apoyan la idea de que la dopamina no sólo es importante para la mediación de los aspectos inmediatamente placenteros de las recompensas naturales, sino también para mediar los efectos de excitación que predicen las recompensas inmediatas.

Como se ha mencionado anteriormente, los estudios de lesiones demuestran que los sistemas de la dopamina que inervan el estriado contribuyen de forma crucial a la alimentación, la bebida y otras conductas motivadas. A favor de esta concepción hablan los estudios de autoestimulación intracraneal y la demostración de que el bloqueo farmacológico de los sistemas de la dopamina altera la conducta alimentaria. Los registros realizados por Wolfram Schultz y sus colaboradores en neuronas dopaminérgicas únicas de monos despiertos mientras reciben recompensas proporcionan más información. Cuando se presentan a un mono varios estímulos apetitosos (p. ej., zumo de fruta), las neuronas dopaminérgicas responden con salvas fásicas cortas de actividad. Los estímulos aversivos como soplos de aire sobre la mano o a su vez gotas de solución salina en la boca no causan estas activaciones transitorias. Por tanto, las neuronas dopaminérgicas sólo son activadas por estímulos nuevos que desencadenan recompensa.

Después del emparejamiento repetido de señales visuales y auditivas seguidas de recompensa, el tiempo de la activación fásica de las neuronas dopaminérgicas cambia, de activarse inmediatamente después de recibir la recompensa a hacerlo en el momento exacto en que se presenta la señal. Estas variaciones de la actividad dopaminérgica se parecen mucho a la transferencia de la reacción conductual del apetito de un animal del estímulo no condicionado al estímulo condicionado. Estos argumentos sugieren que las neuronas dopaminérgicas codifican expectativas sobre recompensas externas.

En un experimento se pedía a un mono no entrenado que pulsara una palanca antes de la aparición de una luz. Antes del entrenamiento, la mayoría de las neuronas dopaminérgicas descargaban una breve salva de potenciales de acción después de dar al animal la recompensa. Al cabo de varios días de entrenamiento, el animal aprendió a apretar la palanca en cuanto se encendía la luz, y este cambio de conducta se relacionaba con dos cambios llamativos en los ritmos de activación de las neuronas dopaminérgicas. Primero, la recompensa primaria ya no desencadenaba una respuesta fásica. Segundo, el inicio de la luz predictiva causaba ahora la activación fásica de la descarga de las células dopaminérgicas. De nuevo las

alteraciones de la actividad dopaminérgica eran similares a la transferencia de la conducta de apetito del animal del estímulo no condicional al estímulo condicional.

En ensayos en los que no se da la recompensa después de encender la luz, el ritmo de activación de las neuronas dopaminérgicas disminuye por debajo del nivel basal exactamente en el momento en que se tenía que haber producido la recompensa. Esta disminución del ritmo de activación de las neuronas dopaminérgicas, perfectamente ajustada en el tiempo, muestra que el momento esperado de la entrega de la recompensa, basado en la luz, también está codificado en la fluctuación de la actividad dopaminérgica. Por el contrario, son muy pocas las neuronas dopaminérgicas que responden a estímulos que predicen resultados aversivos.

Las drogas de abuso aumentan el nivel de dopamina liberada en el cerebro

Las drogas adictivas, como la cocaína, la anfetamina, los opiáceos y la nicotina, actúan como reforzadores positivos. Los animales oprimirán con facilidad una palanca para autoadministrarse una infusión intravenosa de anfetaminas, por ejemplo. Se puede condicionar a los animales a autoadministrarse directamente drogas adictivas en determinados lugares del cerebro a través de una microcánula. La capacidad de una droga de actuar como refuerzo positivo que sostiene una conducta en animales de experimentación guarda una estrecha relación con la capacidad de abuso de la droga en los seres humanos. Las drogas de abuso potencian los efectos reforzadores de la estimulación eléctrica del cerebro, disminuyendo la frecuencia de los pulsos de descarga necesarios para producir un determinado nivel de respuestas conductuales. Es como si las drogas facilitaran el placer producido por la estimulación eléctrica del cerebro (Fig. 51-9).

Los fármacos psicoactivos que producen refuerzo también aumentan el nivel de dopamina liberada en las terminales de las proyecciones del área tegmentaria ventral. Algunos fármacos lo hacen bloqueando el transportador de dopamina. Así, tanto la cocaína como la anfetamina elevan el nivel de dopamina en el núcleo accumbens bloqueando el transporte de dopamina (Capítulo 15), prolongando así el tiempo que la dopamina permanece en la hendidura sináptica. El transportador de dopamina puede ser el lugar de acción de la cocaína y la anfetamina, y como tal podría ser un objetivo molecular de fármacos desarrollados para controlar la adicción.

Con el fin de poner a prueba esta idea, Marc Caron y sus colaboradores alteraron el gen que codifica el transportador de dopamina mediante recombinación homóloga en una cepa de ratón de laboratorio. Los ratones homocigotos no mostraban activación de la conducta después de recibir por vía general cocaína o anfetamina, lo que concuerda con la noción de que el transportador es un participante crucial en el mecanismo de acción de la anfetamina y la cocaína. El estudio de cortes de estriado *in vivo* reveló que la anfetamina libera dopamina en los ratones naturales pero no en los ratones mutantes.

Aunque muchas de las drogas de abuso regulan la transmisión dopaminérgica, no todas ellas lo hacen a través del transporte de dopamina. La nicotina, posiblemente la droga más adictiva y de la que se abusa de forma más generalizada, aumenta el nivel de dopamina en la vía mesocorticolímbica, como la cocaína y la anfetamina. La nicotina favorece la liberación de dopamina actuando sobre los receptores colinérgicos presinápticos. Esta facilitación de la dopamina puede actuar como un refuerzo constante del consumo de cigarrillos. Por el contrario, los agonistas opiáceos μ no parecen producir recompensa porque inhiben las neuronas GABAérgicas

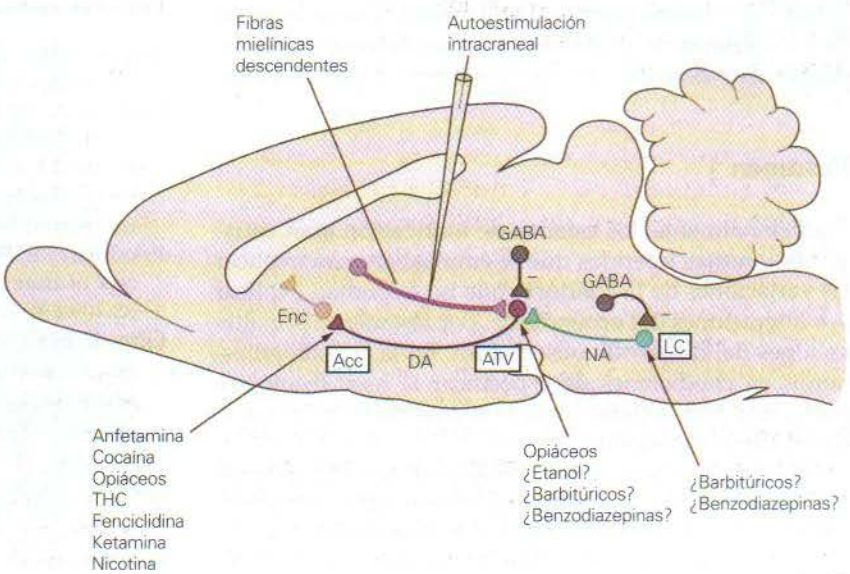


Figura 51-10. Circuitos cerebrales de recompensa en la rata. La autoestimulación intracraneal puede actuar directamente sobre las fibras mielínicas descendentes. En los recuadros se muestran los lugares donde se sospecha que actúan las drogas y los fármacos. **Acc** = núcleo accumbens; **DA** = fibras dopaminérgicas; **Enc** = encefalina y otras neuronas que contienen opioides; **GABA** = interneuronas inhibidoras gabaérgicas; **LC** = locus ceruleus; **NE** = fibras que contienen noradrenalina; **THC** = tetrahidrocanabinol; **ATV** = área tegmentaria ventral. (Adaptado de Gardner y Lowinson, 1993.)

que normalmente suprimen las neuronas dopaminérgicas en el área tegmentaria ventral.

El núcleo accumbens, un objetivo de la acción de estas drogas adictivas, posee dos sectores funcionales: el centro y la cubierta. La cubierta establece poderosas conexiones con el sistema límbico y el hipotálamo, y es especialmente sensible a las drogas adictivas. Así, la inyección intravenosa de cocaína, morfina y anfetamina tiene como consecuencia una mayor liberación de dopamina de la cubierta del núcleo.

En la regulación de la autoestimulación de los animales, y del placer en el hombre, también participan vías que emplean otros transmisores. De hecho, la estimulación eléctrica del haz medial del prosencéfalo mantiene la autoestimulación activando sólo indirectamente las células dopaminérgicas. Los estímulos eléctricos más eficaces activan un grupo de neuronas no dopaminérgicas en el haz medial del prosencéfalo que se proyectan al mesencéfalo y allí activan las neuronas dopaminérgicas ascendentes (Fig. 51-10). Además, no todas las drogas que crean dependencia requieren el sistema de la dopamina. Por lo menos se puede producir cierto grado de dependencia de opiáceos, alcohol y benzodiazepinas en ausencia de mecanismos dopaminérgicos.

De hecho, la adicción supone más que el refuerzo positivo derivado de una droga y la anticipación resultante de la euforia que produce. Otros dos rasgos caracterizan la adicción: la tolerancia y la dependencia. La *tolerancia* alude a la progresiva adaptación de la dosis que produce euforia, de forma que son necesarias dosis cada vez mayores para lograr el mismo efecto euforizante. La *dependencia* se refiere a las consecuencias viscerales de la abstinencia de droga, como las náuseas. Por ello, el abuso de drogas no sólo está impulsado por el efecto de recompensa que producen, sino también por los poderosos efectos aversivos de la abstinencia. La tolerancia puede deberse en parte a la falta de desensibilización inducida por la droga de sistema de refuerzo positivo. De la misma manera, algunos de los síntomas de abstinencia pueden deberse a una depresión de rebote del sistema de refuerzo dopaminérgico.

Resumen

Tradicionalmente, los estados de motivación eran situaciones internas inferidas que se empleaban para explicar las variaciones de la conducta que no se podían explicar por alteraciones del aprendizaje, por lesiones, o por alteraciones del desarrollo observables. En la actualidad estamos en condiciones de especificar la base fisiológica por lo menos de algunos de los estados internos que afectan al comportamiento.

En los estados de motivación intervienen mecanismos nerviosos distribuidos ampliamente por todo el encéfalo, pero los mecanismos hipotalámicos desempeñan un papel especialmente importante. El hipotálamo participa íntimamente en la regulación de diversas conductas dirigidas a fines homeostáticos, como la obtención de comida o agua y la regulación de la temperatura. El hipotálamo contribuye a estos comportamientos recibiendo información tanto de estímulos externos (incentivos) como internos, que informan acerca del estado homeostático del animal. El hipotálamo, mediante el control de la liberación de hormonas y del sistema nervioso autónomo, también participa en la regulación de los estados de conducta como el estrés y la ansiedad.

Muchas de las funciones del hipotálamo pueden entenderse como sistemas de control que responden a déficit de necesidades fisiológicas específicas. Sin embargo, las conductas motivadas también están reguladas por factores que no corresponden directamente a necesidades tisulares. Una variable importante de este tipo es el efecto placentero y de refuerzo de un estímulo. Los sistemas nerviosos que median la gratificación y el placer emplean diversos neurotransmisores, y se ha involucrado concretamente a la dopamina. Algunas drogas de abuso de uso frecuente reclutan vías dopaminérgicas importantes para el refuerzo, y son reforzadoras.

Como hemos visto en el Capítulo 24, las vías de control del dolor endógeno proporcionan un marco conceptual útil para entender las acciones analgésicas de los opiáceos. Asimismo, las vías de recompensa endógenas del cerebro proporcionan el marco para entender los mecanismos de acción de las drogas adictivas.

Irving Kupfermann
Eric R. Kandel
Susan Iversen

Lecturas seleccionadas

Arnold MB. 1960. *Emotion and Personality.* New York: Columbia Univ. Press.

Boulant JA. 1981. Hypothalamic mechanisms in thermoregulation. Fed Proc 40:2843-2850.

Campfield LA, Smith FJ, Burn P. 1996. The OB protein (leptin) pathway: a link between adipose tissue mass and central neural networks. Horm Metab Res 28:619-632.

Friedman MI, Stricker EM. 1976. The physiological psychology of hunger: a physiological perspective. Psychol Rev 83:409-431.

Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. 1996. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. Nature 379:606-612.

Iversen SD. 1981. Neuropeptides: do they integrate body and brain? Nature 291:454.

Johnson AK, Thunhorst RL. 1995. Sensory mechanisms in the behavioral control of body fluid balance: thirst and salt appetite. Prog Psychobiol Physiol Psychol 16:145-176.

Keesey RE. 1989. Physiological regulation of body weight and the issue of obesity. Med Clin North Am 73:15-27.
Kissileff HR, Van Itallie TB. 1982. Physiology of the control of food intake. Annu Rev Nutr 2:371-418.
Kupfermann I. 1994. Neural control of feeding. Curr Opin Neurobiol 4:869-876.
Kupfermann I, Teyke T, Rosen SC, Weiss KR. 1991. Studies of behavioral state in Aplysia. Biol Bull 180:262-268.
Leibowitz SF, Stanley BG. 1986. Brain peptides and the control of eating behavior. In: TW Moody (ed). *Neural and Endocrine Peptides and Receptors*, pp. 333-352. New York: Plenum.
McEwen BS, Sapolsky RM. 1995. Stress and cognitive function. Curr Opin Neurobiol 5:205-216.
Moore-Ede MC. 1983. The circadian timing system in mammals: two pacemakers preside over many secondary oscillators. Fed Proc 42:2802-2808.
Robbins TW, Everitt BW. 1992. Functions of dopamine in the dorsal and ventral striatum. Sem Neurosci 4:119-127.
Rolls ET. 1981. Central nervous mechanisms related to feeding and appetite. Br Med Bull 37:131-134.
Rolls ET. 1994. Neural processing related to feeding in primates. In: CR Legg, DA Booth (eds). *Appetite: Neural and Behavioral Bases*, 2:11-53. Oxford: Oxford Univ. Press.
Rolls BJ, Rolls ET. 1982. *Thirst*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
Schachter S. 1971. Some extraordinary facts about obese humans and rats. Am Psychol 26:129-144.
Schoener TW. 1971. Theory of feeding strategies. Annu Rev Ecol Syst 2:369-404.
Stellar JR, Stellar E. 1985. *The Neurobiology of Motivation and Reward*. New York: Springer.
Toates F. 1986. *Motivational Systems*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
Vale W, Spiess J, Rivier C, Rivier J. 1981. Characterization of a 41 residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β-endorphin. Science 213:1394-1397

Referencias

Anand BK, Brobeck JR. 1951. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. Proc Soc Exp Biol Med 77:323-324.
Bernard C. 1878-1879. *Leçons sur les Phénomènes de la vie Communs aux Animaux et aux Végétaux*, Vols 1, 2. Paris: Ballière.
Bligh J. 1973. *Temperature Regulation in Mammals and Other Vertebrates*. Amsterdam: North-Holland.
Booth DA, Toates FM, Platt SV. 1976. Control system for hunger and its implications in animals and man. In: D Novin, W Wyrwicka, GA Bray (eds). *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, pp. 127-143. New York: Raven.
Corbit JD. 1973. Voluntary control of hypothalamic temperature. J Comp Physiol Psychol 83:394-411.
DiGirolamo M, Rudman D. 1968. Variations in glucose metabolism and sensitivity to insulin of the rat's adipose tissue, in relation to age and body weight. Endocrinology 82:1133-1141.
Dourish CT, Ruckert AC, Tattersall FD, Iversen SD. 1989. Evidence that decreased feeding induced by systemic injection of cholecystokinin mediated by CCK-A receptors. Eur J Pharmacol 173:233-234.
Epstein AN, Fitzsimons JT, Rolls BJ. 1970. Drinking induced by injection of angiotensin into the brain of the rat. J Physiol (Lond) 210:457-474.
Erikson G, Hollopeter G, Palmiter RD. 1996. Attenuation of obesity syndrome of ob/ob mice by loss of neuropeptide Y. Science 274:1704-1707.
Gardner EL, Lowinson JH. 1993. Drug craving and positive/negative hedonic brain substrates activated by addicting drugs. Sem Neurosci 5:359-368.
Grant S, London ED, Newlin DB, Villemagne VL, Liu X, Contoreggi C, Phillips RL, Kimes AS, Margolin A. 1996. Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. Proc Natl Acad Sci USA Oct 15, 93(21): 12040-12045.
Hervey GR. 1969. Regulation of energy balance. Nature 222:629-631.
Hetherington AW, Ranson SW. 1942. The spontaneous activity and food intake of rats with hypothalamic lesions. Am J Physiol 136:609-617.
Hori T, Nakashima T, Koga H, Kiyohara T, Inoue T. 1988. Convergence of thermal, osmotic and cardiovascular signals on preoptic and anterior hypothalamic neurons in the rat. Brain Res Bull 20:879-885.
Kasting NW. 1989. Criteria for establishing a physiological role for brain peptides. A case in point: the role of vasopressin in thermoregulation during fever and antipyresis. Brain Res Rev 14:143-153.
Keesey RE. 1989. Physiological regulation of body weight and the issue of obesity. Med Clin North Am 7:371-418.
Keesey RE, Boyle PC, Kemnitz JW, Mitchel JS. 1976. The role of the lateral hypothalamus in determining the body weight set point. In: D Novin, W Wyrwicka, GA Bray (eds). *Hunger: Basic Mechanisms and Clinical Implications*, pp. 243-255. New York: Raven.
Kleiber M. 1947. Body size and metabolic rate. Physiol Rev 27:511-541.
Koob GF. 1992a. Dopamine, addiction and reward. Sem Neurosci 4:139-148.
Koob GF. 1992b. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol Sci 13:177-184.
Mirenowicz J, Schultz W. 1996. Preferential activation of mid brain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. Nature 379:449-451.
Nauta WJH, Feirtag M. 1986. *Fundamental Neuroanatomy*, pp. 120-131. New York: Freeman.
Olds J, Milner P. 1954. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol 47:419-427.
Robbins TW, Everitt BJ. 1996. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. Curr Opin Neurobiol 6:228-236.
Satinoff E. 1964. Behaviorial thermoregulation in response to local cooling of the rat brain. Am J Physiol 206:1389-1394.
Schultz W, Dayan P, Montague PR. 1997. A neural substrate of prediction and reward. Science 275:1593-1599.
Self DW, Barnhart WJ, Lehman DA, Nestler EJ. 1996. Opposite modulation of cocaine seeking behaviour by

D_1 and D_2-like dopamine receptor agonists. Science 271:1586-1589.

Smith GP. 1995. Dopamine and food reward. Prog Psychobiol Physiol Psychol 16:83-144.

Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Woolf EA, Monroe CA, Tepper RI. 1995. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. Cell 83:1263-1271.

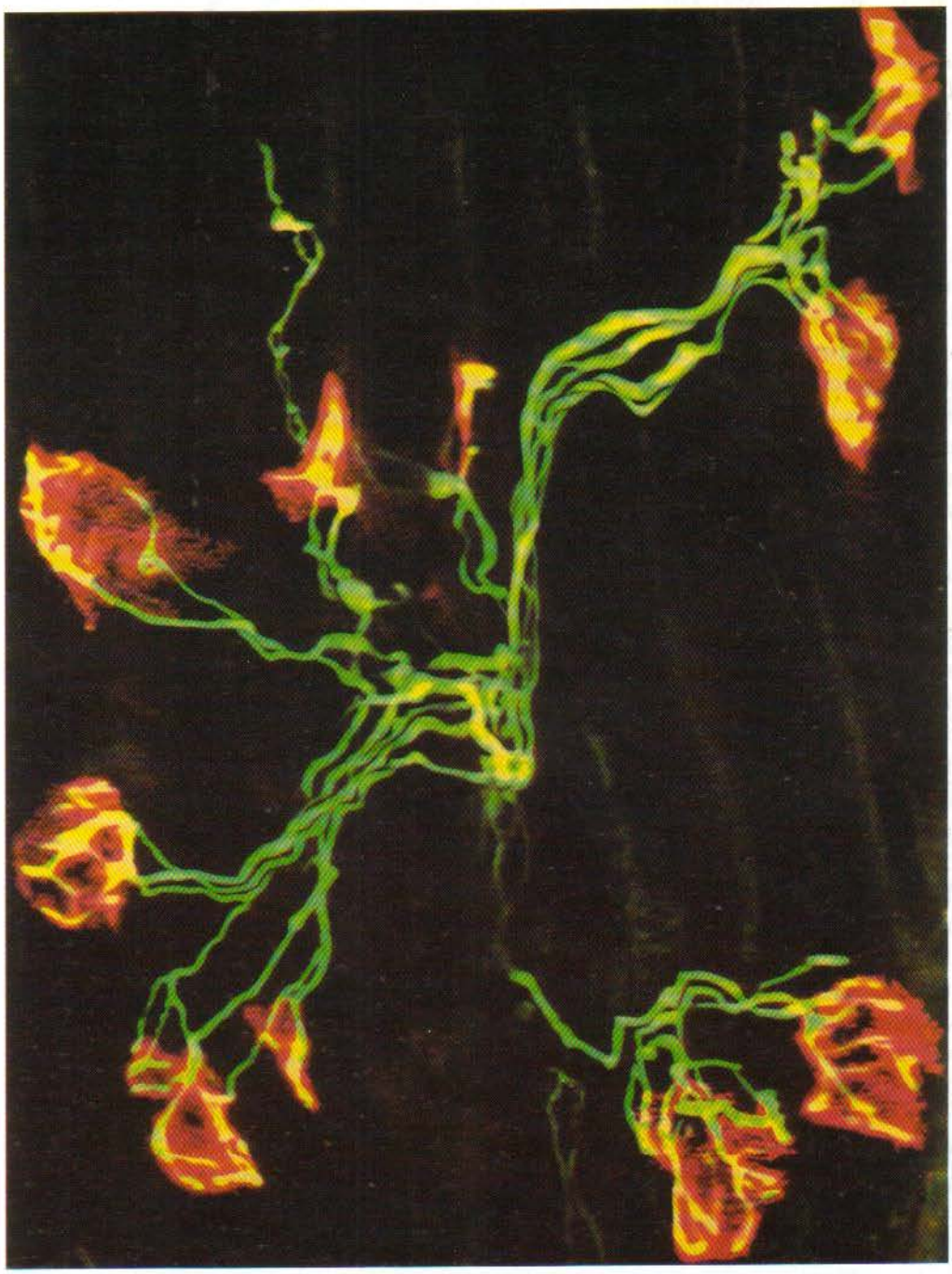
Ungerstedt U. 1971. On the anatomy, pharmacology and function of the nigro-striatal dopamine system. Acta Physiol Scand 367(Suppl).

Uno H, Tarara R, Else JG, Suleman MA, Sapolsky RM. 1989. Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates. J Neurosci 9:1705-1711.

Wise RA, Bauco P, Carlezon WA Jr, Trojniar W. 1992. Self-stimulation and drug reward mechanisms. Ann N Y Acad Sci 654: 192-198.

Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature 372:425-432.

Parte VIII



VIII Desarrollo del sistema nervioso

CADA UNA DE LAS TAREAS funcionales realizadas por el sistema nervioso maduro, desde la percepción de las señales sensitivas y el control de las motoras hasta las funciones cognitivas como el aprendizaje y la memoria, dependen de la existencia de unas interconexiones muy precisas entre muchos millones de neuronas. Estas conexiones se establecen durante el desarrollo embrionario y posnatal.

Hace más de un siglo, Santiago Ramón y Cajal emprendió una serie de amplios estudios anatómicos, ya clásicos, que culminaron con una apreciación más precisa de la estructura y la organización del sistema nervioso. Los estudios modernos sobre el desarrollo del sistema nervioso tratan de descubrir los procesos celulares y moleculares que sirven de base a la formación de los circuitos nerviosos que describió Ramón y Cajal. Durante los últimos diez años en particular se han conseguido muchos avances sorprendentes en el conocimiento de las bases moleculares del desarrollo nervioso, que nos han permitido la identificación de las proteínas que determinan la forma en que las células nerviosas adquieren su identidad, envían axones a las células diana y establecen conexiones sinápticas, y que también nos han servido para conocer la forma en que esas conexiones sinápticas se modifican con la experiencia.

El desarrollo del sistema nervioso depende de la expresión de genes particulares en lugares y momentos también particulares durante el desarrollo. Este patrón espacial y temporal de la expresión génica está regulado por programas moleculares fijos y por procesos epigenéticos. Los factores que controlan la diferenciación neuronal proceden tanto de elementos celulares del embrión como del medio externo. Los factores internos son la superficie celular y algunas moléculas segregadas por ellas que controlan el destino de las células adyacentes, así como factores de transcripción que actúan al nivel del ADN para controlar la expresión génica. Los factores externos son elementos segregados, nutrientes, estímulos sensitivos y experiencia social, cuyos efectos están mediados por cambios estructurados de la actividad de las células nerviosas. La interacción de estos factores intrínsecos y ambientales es fundamental para la diferenciación apropiada de cada célula nerviosa.

Los progresos recientes en la definición de los mecanismos que controlan el desarrollo del sistema nervioso se deben en gran parte a estudios de biología molecular de la función nerviosa. Para no dar más que un ejemplo, la clonación molecular de los genes que codifican los factores extrínsecos (p. ej., proteínas segregadas) y los determinantes intrínsecos (p. ej., los factores de transcripción) nos ha aportado conocimientos no esperados sobre la diferenciación del sistema nervioso. Más aún, la función de genes específicos puede estudiarse

ahora de forma directa en animales transgénicos o en animales cuyos genes individuales han sido inactivados mediante mutación.

Se han logrado otros avances importantes a partir del análisis de organismos sencillos y genéticamente accesibles, como la mosca del vinagre (*Drosophila*) y un gusano nematodo (*Caenhorabitis elegans*). De hecho, actualmente se conoce la secuencia de ADN de todo el genoma de *C. elegans*. La mayoría de las moléculas esenciales que controlan la formación del sistema nervioso se encuentran en organismos separados por millones de años de evolución. Por ello, pese a la gran diversidad de formas animales, los programas del desarrollo que rigen el plan corporal y la conexión nerviosa se han conservado a través de la filogenia.

En esta parte del libro examinaremos el desarrollo de los vertebrados de forma secuencial. Empezaremos con los primeros estadios del desarrollo nervioso, y nos concentraremos en los factores que controlan la diversidad y la supervivencia de las células nerviosas, guían los axones y regulan la formación de las sinapsis. A continuación explicaremos cómo la interacción con el ambiente, tanto social como físico, modifica o consolida las conexiones nerviosas formadas durante el desarrollo inicial. La privación a los individuos de su medio normal durante el crítico período inicial de su desarrollo puede tener profundas consecuencias para la maduración posterior del cerebro y, por lo tanto, también para su función. Por último, examinaremos los factores que, como las hormonas esteroideas, siguen influyendo en la estructura del cerebro durante los primeros momentos del desarrollo posnatal y los cambios bioquímicos que se producen según envejece el cerebro.

Actualmente está claro que las mutaciones génicas que regulan el desarrollo del sistema nervioso humano son responsables de muchas enfermedades degenerativas y de numerosos tipos de cáncer. Por ello, los estudios del desarrollo nervioso están empezando a aportar conocimientos prácticos sobre enfermedades neurológicas y a sugerir estrategias racionales para restablecer las conexiones y la función nerviosas tras una enfermedad o una lesión traumática.

Parte VIII

Capítulo 52. Inducción y configuración del sistema nervioso

Capítulo 53. Generación y supervivencia de las células nerviosas

Capítulo 54. Guía de los axones hacia sus objetivos

Capítulo 55. Formación y regeneración de las sinapsis

Capítulo 56. Experiencia sensitiva y ajuste de las conexiones sinápticas

Capítulo 57. Diferenciación sexual del sistema nervioso

Capítulo 58. Envejecimiento del cerebro y demencia de tipo Alzheimer

52

Inducción y configuración del sistema nervioso

Todo el sistema nervioso procede del ectodermo

La diferenciación de las células nerviosas está controlada por señales inductoras

- La placa neural es inducida por señales procedentes del mesodermo adyacente
- La inducción neural implica la inhibición de señales proteínicas morfogenéticas del hueso

La placa neural se configura a lo largo del eje dorsoventral gracias a señales procedentes de células adyacentes no neurales

- El tubo neural ventral es configurado por hedgehog sónica secretada por la notocorda y la placa basal
- El tubo neural dorsal es configurado por proteínas morfogenéticas del hueso secretadas por el ectodermo epidérmico y la placa tectal
- La señalización inductora de las dos mitades del tubo neural depende de un principio común
- La configuración dorsoventral se mantiene en toda la longitud rostrocaudal del tubo neural

El eje rostrocaudal del tubo neural se estructura en varios estadios

- El rombencéfalo es organizado en unidades segmentarias por los genes *Hox*
- El mesencéfalo es configurado por señales procedentes de un centro organizador neural
- El prosencéfalo en desarrollo se subdivide a lo largo de su eje rostrocaudal

La diferenciación regional de la corteza cerebral depende de señales aferentes, así como de programas intrínsecos de diferenciación celular

Resumen

LAS DIVERSAS FUNCIONES DEL sistema nervioso de los vertebrados, que van desde la percepción sensitiva y la coordinación motora a la motivación y la memoria, dependen de conexiones precisas establecidas entre diferentes tipos de células nerviosas. Estas conexiones se desarrollan en varios pasos. En primer lugar se selecciona una población uniforme de progenitores neurales, las células de la *placa neural*, de una gran capa de células ectodérmicas a las que aún no se les ha encomendado una forma específica de diferenciación. Una vez escogidas, las células de la placa neural comienzan rápidamente a adquirir propiedades diferenciadas y a dar origen tanto a neuronas inmaduras como a células gliales. Las neuronas inmaduras emigran entonces de las zonas de proliferación celular a sus posiciones finales y envían axones hacia sus células diana. Los contactos que se establecen entre el axón en crecimiento y su célula diana inician un proceso de formación selectiva de sinapsis, durante el cual se refuerzan algunos contactos sinápticos al tiempo que se eliminan otros. Por último, señales eléctricas y químicas que pasan a través de las sinapsis pueden controlar los patrones de conexión, así como el fenotipo de las mismas neuronas.

Este programa de desarrollo culmina en una gran variedad de tipos de células nerviosas, tanto neuronas como células gliales. Actualmente se piensa que existen muchos cientos de tipos neuronales diferentes, muchos más que en cualquier otro órgano del cuerpo. Sin embargo, los principios que subyacen a la diferenciación de las células neurales son similares a los que rigen otros procesos del desarrollo. Por lo tanto, el sistema nervioso no representa más que una versión más elaborada de los problemas más básicos de la biología del desarrollo: ¿cómo un sola célula, el óvulo fecundado, da lugar a cada uno de los tipos celulares diferenciados que forman el organismo maduro?

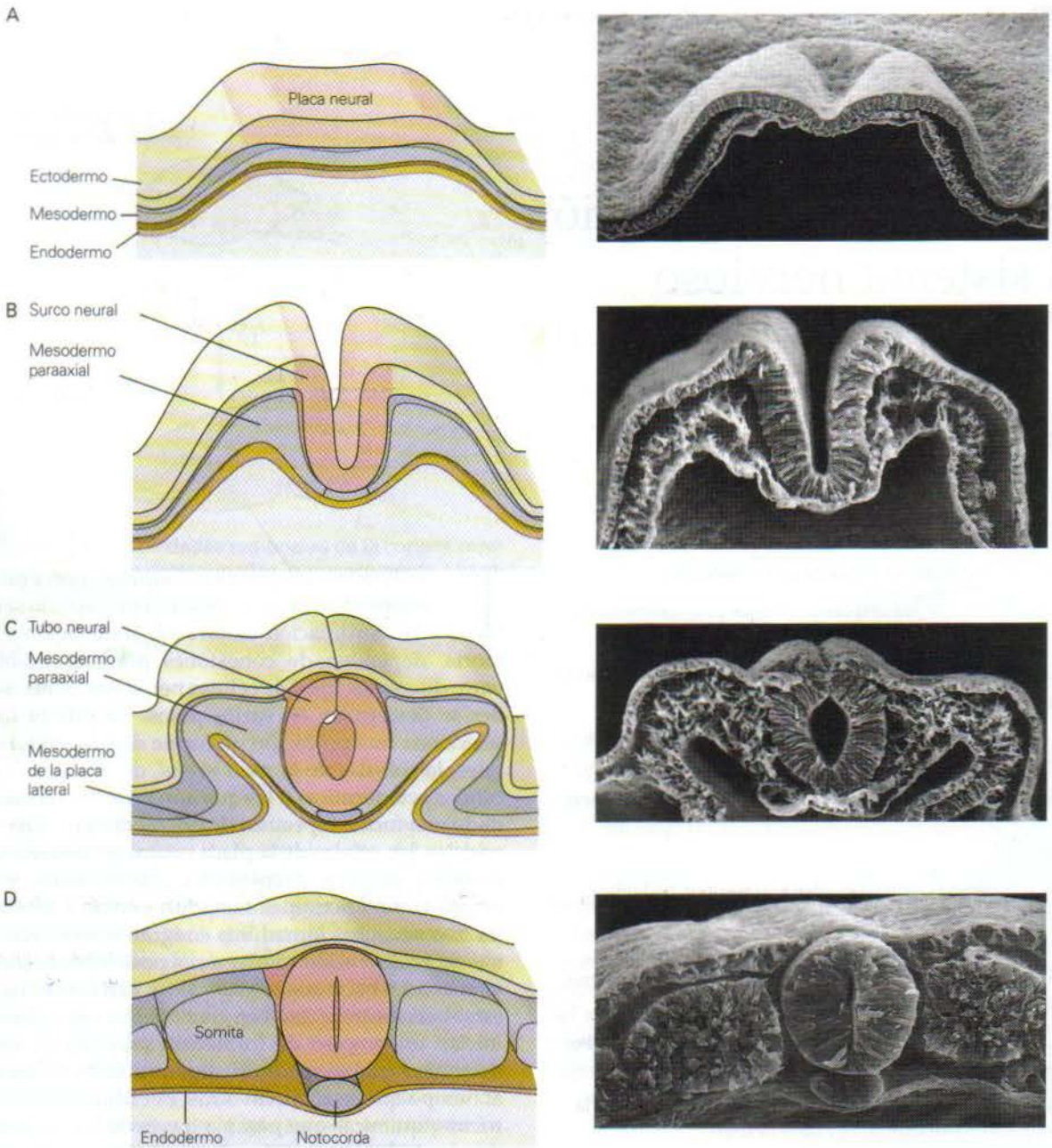


Figura 52-1. La placa neural se pliega de forma secuencial para formar el tubo neural. (Las microfotografías electrónicas de barrido de embriones de pollo han sido cedidas por G. Schoenwolf.)

A. Posición de la placa neural en relación con el ectodermo no neural, el mesodermo y el endodermo.

B. Plegamiento de la placa neural para formar el surco neural.

C. Cierre dorsal de los pliegues neurales para formar el tubo neural.

D. Maduración del tubo neural y su posición en relación con la estructura mesodérmica, la notocorda y los somitas (derivados del mesodermo paraaxial).

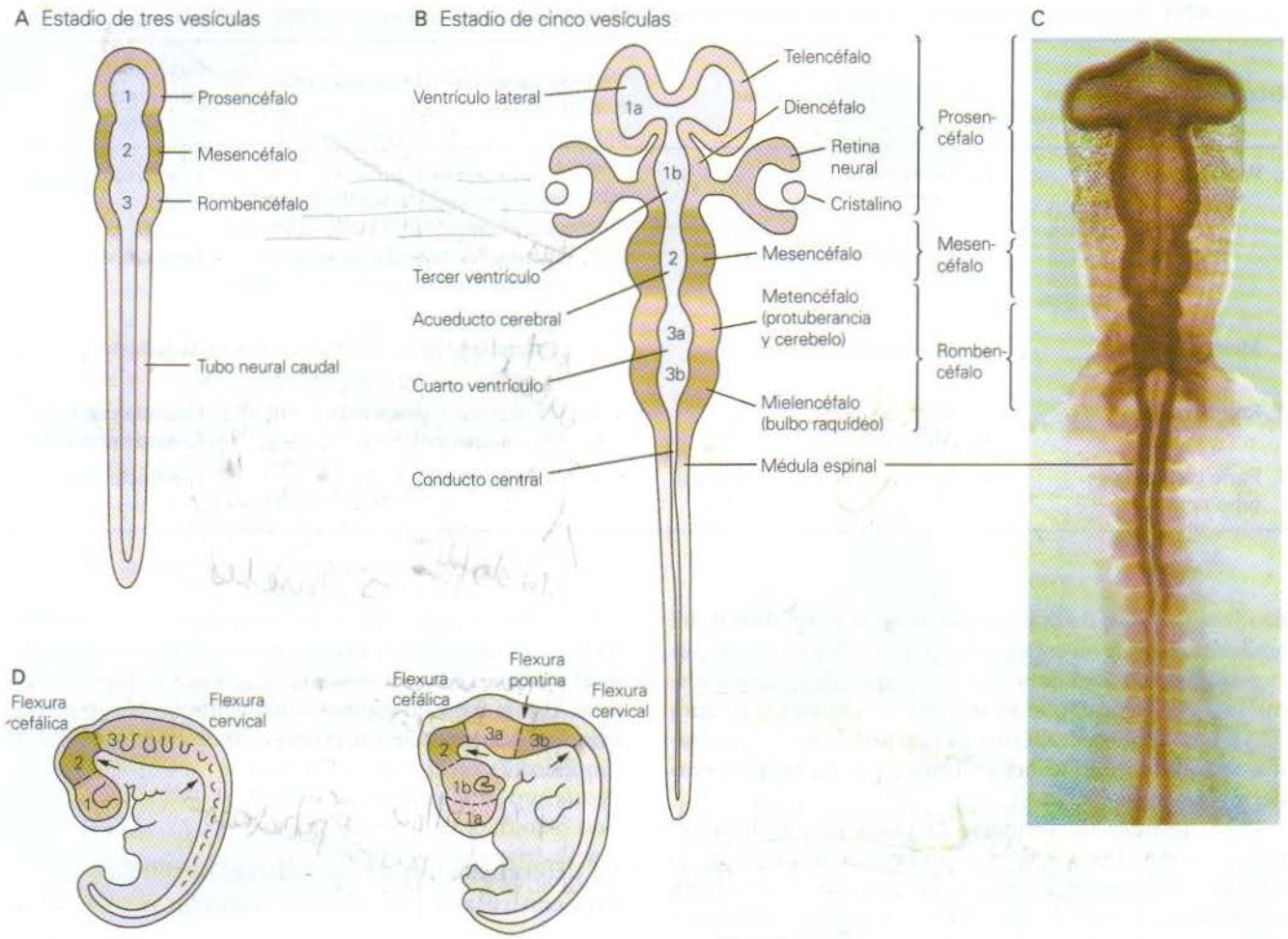


Figura 52-2. Estadios sucesivos del desarrollo del tubo neural.

A. Estadio de tres vesículas. En los primeros estadios del desarrollo sólo existen tres vesículas cerebrales.

B. Estadio de cinco vesículas. En estadios posteriores se forman dos vesícula adicionales, una en el área del prosencéfalo (1a y 1b) y la otra en el rombencéfalo (3a y 3b). Las relaciones entre estas estructuras iniciales y el sistema nervioso maduro se han resumido en el Cuadro 52-1.

C. Microfotografía de la cara dorsal del tubo nerual en un estadio precoz de su desarrollo. La expansión de la futura vesícula telencefálica es evidente. (La microfotografía del tubo neural del pollo ha sido cedida por G. Schoenwolf.)

D. Posición de los pliegues cefálico, pontino y cervical.

Muchos de los mecanismos que dirigen el desarrollo neural se han conservado durante la evolución de diferentes organismos. De hecho, gran parte de lo que sabemos sobre la base molecular de dicho desarrollo en los vertebrados procede de lo que hemos aprendido en organismos como la mosca del vinagre, *Drosophila melanogaster*, y el gusano nematodo *Caenorhabditis elegans*, organismos cuyo análisis genético resulta sencillo. En este caso, sin embargo, presentaremos los principios del desarrollo del sistema nervioso principalmente con referencia al de los vertebrados. En este capítulo nos ocuparemos en primer lugar de los fenómenos de señalización que establecen el patrón inicial de los tipos celulares en el sistema nervioso en desarrollo.

Todo el sistema nervioso procede del ectodermo

El sistema nervioso comienza a desarrollarse en un estadio relativamente tardío de la embriogénesis. Cuando empieza a formarse ya se han generado tres capas celulares principales. El *endodermo*, que es la más interna, da lugar al intestino, los pulmones y el hígado; el *mesodermo*, que es la capa media, da origen a los tejidos conjuntivos, el músculo y el aparato vascular; y el *ectodermo*, que es la más externa, origina los principales tejidos de los sistemas nerviosos central y periférico. Las células neurales y gliales derivan de una capa de células ectodérmicas loca-

Cuadro 52-1. Principales subdivisiones del sistema nervioso central embrionario y adulto maduro

Estadio de tres vesículas	Estadio de cinco vesículas	Principales estructuras maduras derivadas	Cavidades relacionadas con ellas
1. Prosencéfalo	1a. Telencéfalo	1. Corteza cerebral, ganglios basales, formación del hipocampo, núcleo amigdalino, bulbo olfatorio	Ventrículos laterales
	1b. Diencéfalo	2. Tálamo, hipotálamo, subtálamo, epitálamo, retina, nervios y cintillas ópticas	Tercer ventrículo
2. Mesencéfalo	2. Mesencéfalo	3. Mesencéfalo	Acueducto cerebral
3. Rombencéfalo	3a. Metencéfalo	4. Protuberancia y cerebelo	Cuarto ventrículo
	3b. Mielencéfalo	5. Bulbo raquídeo	Cuarto ventrículo
4. Parte caudal del tubo neural	4. Parte caudal del tubo neural	6. Médula espinal	Conducto central

lizadas a lo largo de la línea media en la parte dorsal del embrión durante su estadio de gástrula. Según va adquiriendo propiedades neurales, esta capa ectodérmica forma la placa neural, que es un epitelio cilíndrico (Figura 52-1). Las células ectodérmicas que no siguen el programa neural de diferenciación forman por su parte la epidermis de la piel.

Poco después de formarse la placa neural, ésta comienza a plegarse y a formar una estructura tubular, el llamado *tubo neural*, mediante un proceso denominado neurulación (véase la Fig. 52-1). La región caudal del tubo neural da origen a la médula espinal, mientras que la región rostral se convierte en el encéfalo. Durante estos estadios precoces del desarrollo neural, las células se dividen rápidamente. Además, la extensión de esta proliferación celular no es uniforme a lo largo del tubo neural; algunas regiones del epitelio neural se expanden a ritmos diferentes y comienzan a formar las diversas regiones especializadas del sistema nervioso central maduro. Las proliferaciones celulares de la parte rostral del tubo neural inducen inicialmente la formación de tres vesículas cerebrales: el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo (Fig. 52-2).

En este estadio precoz del desarrollo (el estadio de tres vesículas), el cerebro se pliega dos veces: en la unión de la médula espinal y el rombencéfalo para formar la llamada *flexura cervical*, y en la unión del rombencéfalo y el mesencéfalo para formar la *flexura cefálica*. Una tercera flexura, la *flexura pontina*, se forma en un estadio posterior. Tanto la flexura cervical como la pontina acaban por enderezarse, pero la flexura cefálica se mantiene prominente durante todo el desarrollo. La persistencia de esta flexura es lo que determina que el eje longitudinal del prosencéfalo difiera del correspondiente al tronco encefálico y la médula espinal. En una fase posterior del desarrollo, dos de las tres vesículas embrionarias primarias se subdividen (Cuadro 52-1). La vesícula del prosencéfalo da lugar al telencéfalo y el diencéfalo, y la del rombencéfalo al metencéfalo y el mielencéfalo. Estas subdivisiones, junto con la médula espinal, conforman las seis regiones principales del sistema nervioso central maduro (véase el Capítulo 17).

La diferenciación de las células nerviosas está controlada por señales inductoras

¿Qué factores determinan las células que se incorporarán a la vía de diferenciación que acaba formando el tejido neural? La diferenciación de las células en el sistema nervioso, como en otros órganos, es la consecuencia de un complejo programa que dirige la expresión de genes específicos en el interior de cada célula. Dos son los grupos principales de factores que determinan los genes que serán expresados en una célula. El primero, el de los llamados *factores inductores*, está formado por moléculas de señalización proporcionadas por otras células. Estos factores pueden difundirse libremente y de esta forma ejercer su acción de forma muy amplia, o bien pueden estar sujetos a la superficie celular y actuar de forma local. Como las células situadas en diferentes posiciones en el embrión están expuestas a diferentes factores inductores, la posición que una célula ocupa al principio del desarrollo tiene una importancia decisiva para determinar su destino.

El segundo grupo de factores es el formado por las moléculas que son activadas o inducidas en las células tras la exposición de éstas a un factor inductor procedente de otra célula. Estas moléculas son receptores de superficie que intervienen en la actividad de los factores inductores. La activación de estos receptores regula entonces la actividad de los factores de transcripción y la

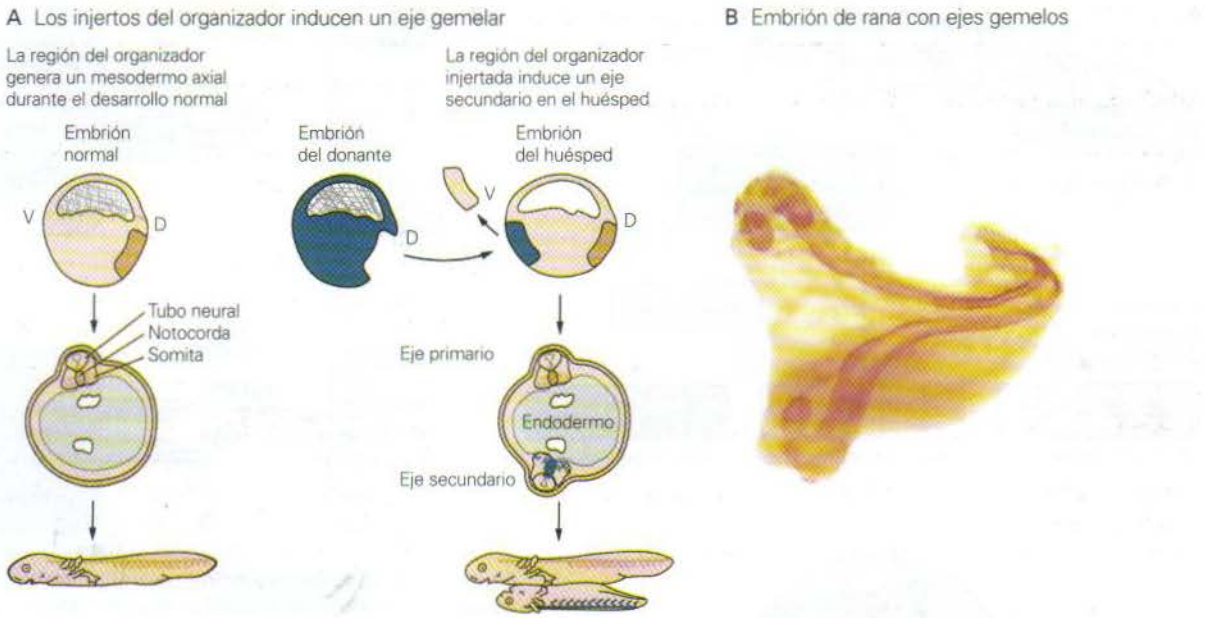


Figura 52-3. Generación de un segundo eje neural en embriones de anfibios.

A. Experimento de injerto del organizador de Spemann y Mangold. Se trasplanta el labio dorsal del blastoporo de una gástrula joven a la región de un embrión que normalmente induce la formación de la epidermis ventral. El tejido trasplantado induce un segundo eje embrionario que incluye un sistema nervioso completo. En el tubo neural, la notocorda y los somitas se ven tanto en el tejido pigmentado del donante **(azul oscuro)** como en el del huésped **(claro)**. Según madura el embrión, el eje secundario se desarrolla por completo. **V** = ventral; **D** = dorsal.

B. Inducción experimental de un eje secundario en un embrión de *Xenopus*. Es posible inducir la formación de ejes secundarios mediante la inyección de ARN *noggina* o *wnt* en un embrión normal en el estadio de dos células. El eje primario también es evidente. El sistema nervioso gemelo se revela por la expresión de la molécula de adherencia de la célula neural (INCAM) **(teñida de color pardo)**. (La microfotografía ha sido cedida por P. Eimon, H. Yue y R. Harland.)

expresión de genes que codifican las proteínas que realizan las funciones especializadas de la célula. La capacidad de la célula para responder a las señales inductoras, que se conoce como *competencia*, depende del repertorio preciso de receptores, moléculas de transducción y factores de transcripción expresados por esa célula.

Por lo tanto, el destino de una célula viene determinado en parte por las señales a las que se ve expuesta, que a su vez son sobre todo consecuencia de dónde se encuentra ella misma en el embrión —y en parte por el perfil de los genes que expresa como consecuencia de su historia evolutiva—. Una clave para la comprensión de los mecanismos que generan el gran número de tipos celulares que se encuentran en el sistema nervioso ha sido la identificación de las señales intercelulares (inductoras) que desencadenan la formación de la placa neural y la maquinaria intracelular que regula la respuesta a los inductores.

La placa neural es inducida por señales procedentes del mesodermo adyacente

En 1924, Hans Spemann y Hilde Mangold hicieron el descubrimiento fundamental de que la diferenciación de la placa neural procedente del ectodermo no comprometido en embriones de anfibio depende de señales producidas por un grupo especializado de células conocido más tarde como *región del organizador*. Spemann y Mangold demostraron originalmente la contribución de esta región a la formación del sistema nervioso mediante el trasplante de pequeños trozos de tejido a otras localizaciones en el estadio de gástrula del desarrollo. La serie fundamental de experimentos se realizó en una región del embrión llamada labio dorsal del blastoporo, destinada a formar el mesodermo dorsal. El labio dorsal fue resecado en un embrión y trasplantado en el ectodermo ventral, o por debajo de él, de otro embrión huésped, en una región que normalmente induce a la formación de tejidos epidérmicos ventrales. Las células trasplantadas se extrajeron de un embrión pigmentado e injertadas en otro no pigmentado, para facilitar la identificación de las células injertadas y las del huésped.

Spemann y Mangold observaron que las células trasplantadas seguían su programa de desarrollo normal y generaban mesodermo de la línea media (axial), es decir, la notocorda. Sin embargo, las células trasplantadas ocasionaban un cambio llamativo en el destino de las células ectodérmicas del huésped. Éstas formaban un eje corporal duplicado, que incluía un segundo sistema nervioso prácticamente completo (Fig. 52-3). Sólo las células procedentes de la región organizadora tenían este efecto; los tejidos

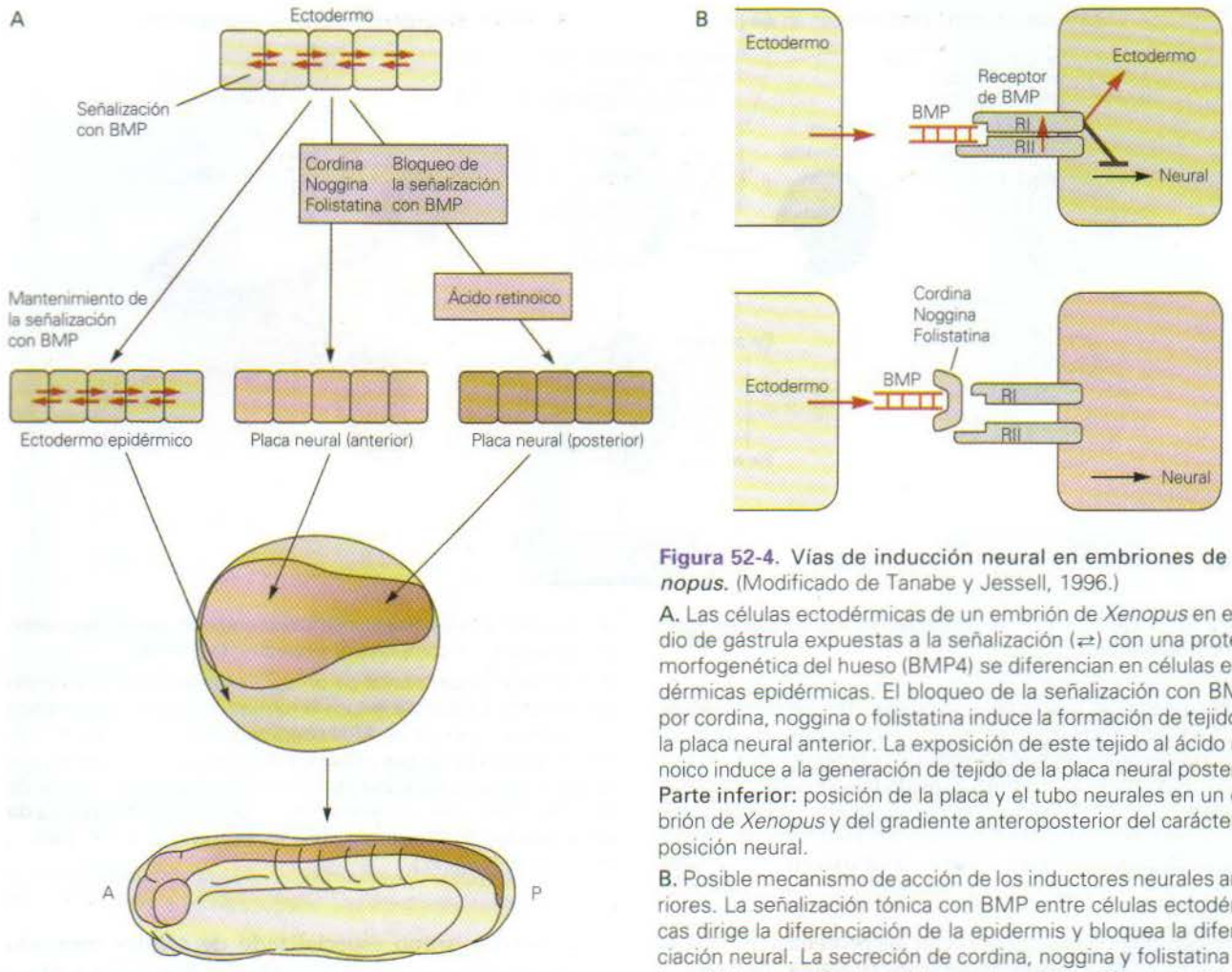


Figura 52-4. Vías de inducción neural en embriones de *Xenopus*. (Modificado de Tanabe y Jessell, 1996.)

A. Las células ectodérmicas de un embrión de *Xenopus* en estadio de gástrula expuestas a la señalización (⇄) con una proteína morfogenética del hueso (BMP4) se diferencian en células ectodérmicas epidérmicas. El bloqueo de la señalización con BMP4 por cordina, noggina o folistatina induce la formación de tejido de la placa neural anterior. La exposición de este tejido al ácido retinoico induce a la generación de tejido de la placa neural posterior. **Parte inferior:** posición de la placa y el tubo neurales en un embrión de *Xenopus* y del gradiente anteroposterior del carácter de posición neural.

B. Posible mecanismo de acción de los inductores neurales anteriores. La señalización tónica con BMP entre células ectodérmicas dirige la diferenciación de la epidermis y bloquea la diferenciación neural. La secreción de cordina, noggina y folistatina por las células organizadoras bloquea la señalización de la BMP y permite que las células ectodérmicas experimenten un programa «por defecto» de diferenciación neural. **RI** y **RII** indican las dos subunidades de los receptores de BMP.

procedentes de otras regiones de la gástrula inicial no inducían un segundo eje corporal. Esta demostración aportó la primera prueba de que el sistema nervioso es inducido por señales procedentes de células no neurales.

La inducción neural implica la inhibición de señales proteínicas morfogenéticas del hueso

Durante decenios, la identidad de los factores endógenos de inducción estuvo poco clara. Sin embargo, estudios recientes con embriones de una rana, *Xenopus laevis*, han aumentado considerablemente nuestros conocimientos de la inducción neural. El primer paso fue el sorprendente hallazgo de que la capacidad para la diferenciación neural corresponde en realidad al estado por defecto del ectodermo. Esta posibilidad surgió en primer lugar de un sencillo experimento. Cuando se disocia el ectodermo inicial en células aisladas (de forma que se evita cualquier señalización intercelular) y se cultiva en ausencia de cualquier factor añadido, esas células forman tejido neural. Esta observación sugería que en el embrión la capacidad de las células ectodérmicas para experimentar una diferenciación neural se suprime por las señales transmitidas entre células vecinas.

Los mediadores de esta señal supresora resultaron ser miembros de la proteína morfogenética del hueso (BMP), una subclase de proteínas relacionadas con el factor de crecimiento transformador β (TGFβ). Las pruebas de ello se obtuvieron en experimentos en los que una versión truncada del receptor de BMP, conocida como dominante negativa, que bloquea la señalización de BMP, era expresada en células ectodérmicas de *Xenopus*. Las células que expresan este receptor truncado se diferenciaban en tejido neural, lo que sugería que el bloqueo de la señalización de BMP es suficiente para desencadenar una diferenciación neural. Por el contrario, se vio que la señali-

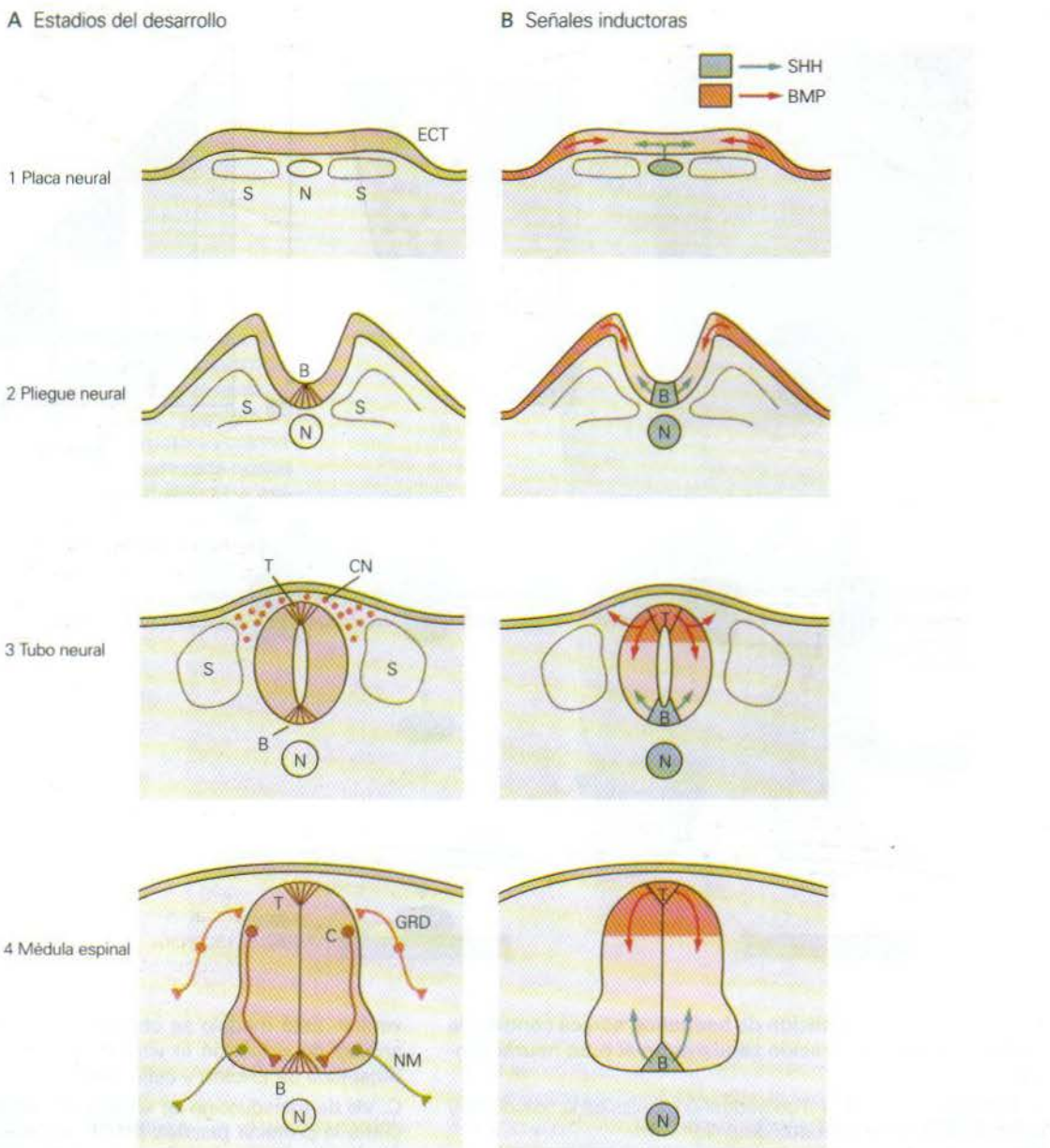


Figura 52-5. La señalización con hedgehog sónica y BMP estructuran el tubo neural a lo largo de su eje dorsoventral. (Modificado de Tanabe y Jessell, 1996.)

A. Cuatro estadios del desarrollo embrionario de la médula espinal: **(1)** La placa neural se genera en forma de un epitelio cilíndrico bajo el cual se encuentra la notocorda (N) y el mesodermo paraaxial destinado a dar origen a los somitas (S). El tubo neural está flanqueado por el ectodermo epidérmico (ECT). **(2)** Durante la neurulación, la placa neural se incurva en su línea media para formar el pliegue neural, y las células de la placa basal (B) forman la línea media ventral. **(3)** Se forma el tubo neural por la fusión de los extremos dorsales de los pliegues neurales, y se forman células de la placa tectal (T) en su línea media dorsal. Las células de la cresta neural (CN) comienzan a emigrar de la región dorsal del tubo neural. Las células neuroepiteliales proliferan y luego se diferencian en neuronas localizadas en diferentes posiciones dorsoventrales. **(4)** Según madura la médula espinal, subclases de neuronas comisurales (C) que envían prolongaciones en dirección contralateral se diferencian dorsalmente, junto a la placa tectal, mientras que las neuronas motoras (NM) se diferencian ventralmente, cerca de la placa basal. Las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (GRD) se generan a partir de las células de la cresta neural.

B. Dos clases de proteínas proporcionan señales inductoras que controlan el patrón de diferenciación celular a lo largo del eje dorsoventral de la médula espinal. La hedgehog sónica (SHH) estructura el tubo neural ventral, y las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) forman el tubo neural dorsal. Se muestran las zonas de origen de estos factores inductores en los estadios secuenciales del desarrollo de la médula espinal. Al principio, SHH se expresa en el mesodermo axial, y BMP se origina en el ectodermo epidérmico que flanquea los bordes externos de la placa neural. En el estadio de pliegue neural, SHH es expresada por células de la placa basal en la línea media, y BMP por células de los extremos dorsales de los pliegues neurales. Una vez que el tubo neural se cierra, ya no se expresan más las BMP en el ectodermo epidérmico, pero sí en la placa tectal y en el tubo neural dorsal adyacente. Al inicio de la diferenciación neuronal, la expresión de BMP persiste en el tubo neural dorsal, y la de SHH se mantiene en la placa basal.

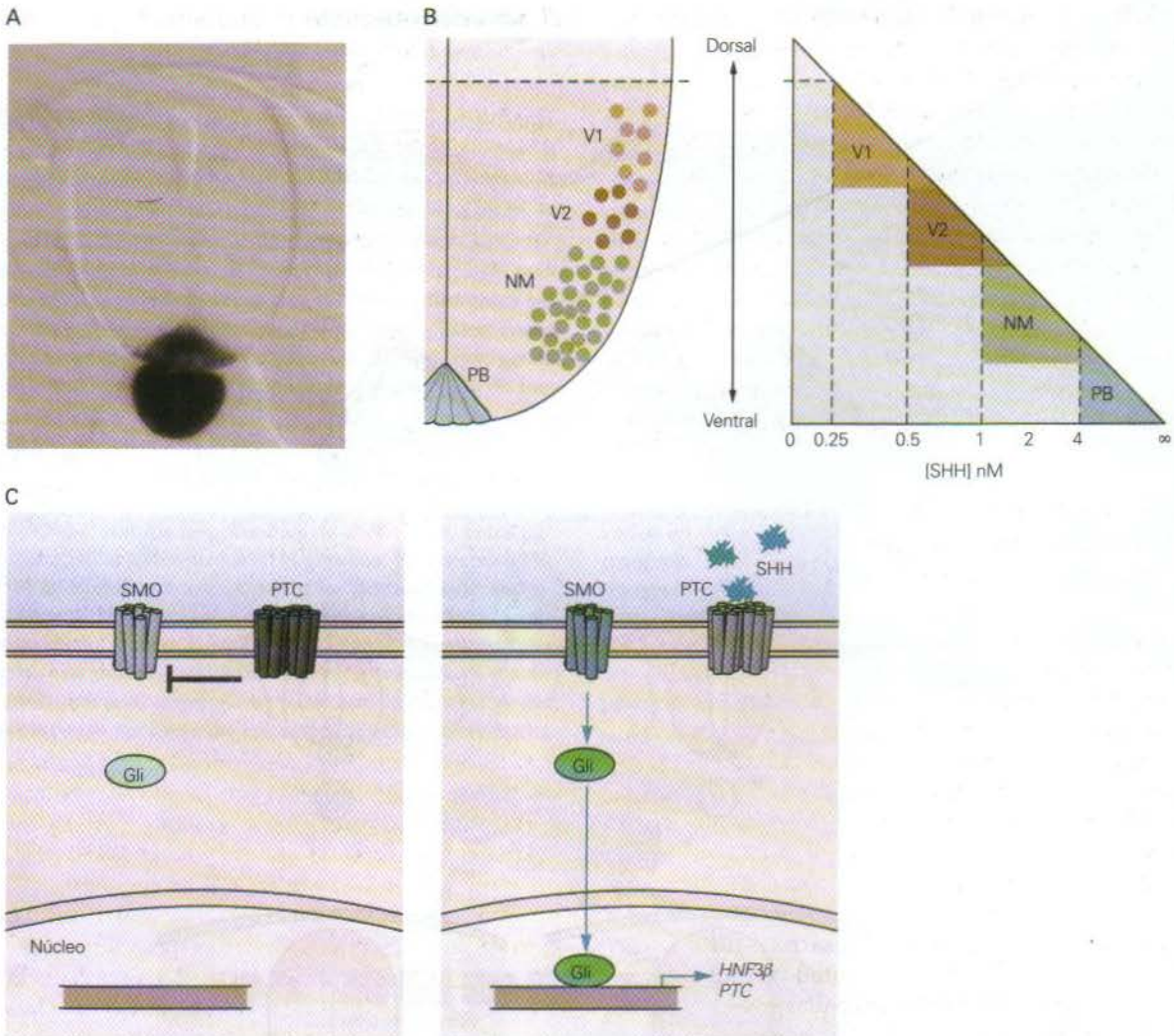


Figura 52-6. La señalización de hedgehog sónica controla la identidad y la configuración celulares en el tubo neural ventral.

A. Expresión de un ARNm de hedgehog sónica en la notocorda y la placa basal de un embrión de pollo.

B. Posición dorsoventral de las neuronas motoras (**NM**) y de las dos clases de interneuronas ventrales (neuronas **V1** y **V2**) en la médula espinal ventral. El modelo en «bandera francesa» de Lewis Wolpert describe la relación observada entre la concentración de hedgehog sónica (**SHH**), la identidad celular neuronal y de la placa basal (**PB**) y la posición dorsoventral en el tubo neural ventral. Este modelo se obtiene a partir de los resultados del análisis de inducción *in vitro* en explantes de la placa neural. (Adaptado de Ericson y cols., 1997.)

C. Vía de transducción de la señal de hedgehog sónica. Ésta se une a la proteína *patched* (**PTC**), que tiene 12 regiones transmembranosas. La unión hedgehog sónica libera la inhibición dependiente de *patched* de la proteína *smoothered* (**SMO**), que tiene 7 regiones transmembranosas. Una vez liberada de la inhibición por la PTC, *smoothered* activa miembros de la clase Gli de los factores de transcripción digital de cinc, que entran en el núcleo e inducen la expresión de *HNF3β*, *PTC* y otros genes diana.

zación de BMP promovía la diferenciación del ectodermo en la epidermis.

Estas observaciones sugirieron la posibilidad de que la señal inductora procedente de la región del organizador podría inducir tejido neural mediante el bloqueo de la señalización de BMP. Esta idea se sustentó directamente en el hallazgo de que células de la región del organizador expresan tres proteínas secretadas, folistatina, noggina y cordina, todas ellas capaces de inducir el ectodermo de *Xenopus* para que se diferencie en tejido neural (Fig. 52-4). Todas estas proteínas parecen actuar uniéndose a BMP e inhibiendo su actividad; estas proteínas fijadoras son muy probablemente las inductoras neurales endógenas. La diferenciación de las células de la placa neural desencadenada por la inhibición de la señalización de BMP parece implicar la expresión de factores de transcripción de la familia del gen *Sox*.

Una vez que las células de la placa neural son inducidas, adquieren rápidamente propiedades especializadas que dependen de la posición que ocupan inicialmente

dentro de la placa neural. El destino de las células neurales inducidas está controlado por dos sistemas de señalización independientes. Uno de ellos configura la placa neural a lo largo de su eje medial-lateral; tras la neurulación, este eje se convierte en el eje dorsoventral del tubo neural. El segundo sistema controla la configuración de la placa neural a lo largo del eje anteroposterior. Las señales a lo largo de este eje dividen el tubo neural en sus cuatro subdivisiones rostrocaudales principales: la médula espinal, el rombencéfalo, el mesencéfalo y el prosencéfalo. En la próxima sección estudiaremos las señales que imponen la configuración dorsoventral del tubo neural, centrándonos inicialmente en los niveles caudales del tubo neural, que dan lugar a la médula espinal.

La placa neural se configura a lo largo del eje dorsoventral gracias a señales procedentes de células adyacentes no neurales

Las neuronas de la médula espinal madura ejercen dos funciones principales, procesar las aferencias sensitivas y coordinar las eferencias motoras. Los circuitos neuronales que asisten a estas funciones son segregados anatómicamente. Las neuronas implicadas en el procesado de las aferencias sensitivas están localizadas en la mitad dorsal de la médula espinal, mientras que las implicadas en las eferencias motoras lo están en la mitad ventral.

Estos diferentes tipos celulares son generados en posiciones diferentes a lo largo del eje dorsoventral del tubo neural en los estadios iniciales del desarrollo de la médula espinal. En la línea media de la mitad ventral del tubo neural se forma una población de células gliales especializadas, la *placa basal* (Fig. 52-5A). Las neuronas motoras se generan por fuera de la placa basal, y varias clases de interneuronas se forman en zonas dorsales con relación a las neuronas motoras. En la mitad dorsal del tubo neural se forman inicialmente dos tipos de células: las *células de la cresta neural*, que pueblan el sistema nervioso periférico, y las células gliales especializadas, que forman la *placa tectal* en la línea media. En estadios posteriores se diferencian las células situadas por fuera de la placa tectal en diversas clases de interneuronas sensitivas dorsales.

¿Cómo se determinan la identidad y la posición dorsoventral de estos tipos celulares? Las señales fundamentales para su diferenciación inicial proceden de células no neurales que se encuentran cerca de la placa neural. Como sucede con la inducción inicial del sistema nervioso, la diferenciación precoz de los tipos celulares en el tubo neural ventral está controlada por señales procedentes de células mesodérmicas que dan origen a la notocorda subyacente a la línea media de la placa neural. En contraste con ello, la diferenciación celular de la mitad dorsal está controlada por señales procedentes de células no neurales del ectodermo epidérmico que flanquean los bordes laterales de la placa neural (véase la Fig. 52-5B).

El tubo neural ventral es configurado por hedgehog sónica secretada por la notocorda y la placa basal

Las células mesodérmicas de la región del organizador, y más tarde otras de la notocorda, proporcionan dos tipos de señales inductoras: una señal de actuación local que induce la formación de la placa basal en la placa neural por encima de la línea media y una señal de alcance más amplio que induce la diferenciación tanto de neuronas motoras como de interneuronas ventrales. Una vez inducidas, las células de la placa basal tienen la misma capacidad de señalización de alcance corto y largo que tenía originalmente la notocorda.

Las actividades de señalización de corto y largo alcance de la notocorda están mediadas por la misma proteína: la hedgehog sónica (Fig. 52-6A). La hedgehog sónica (SHH) es un miembro de una familia de proteínas secretadas relacionadas con *Hedgehog*, un gen que controla muchos aspectos del desarrollo embrionario de *Drosophila*. Las capacidades inductoras de la proteína hedgehog sónica son impresionantes. Por sí misma, puede inducir la diferenciación de células de la placa basal, neuronas motoras e interneuronas ventrales. La eliminación de la función de hedgehog sónica bloquea la capacidad de la notocorda para inducir casi todos los tipos celulares normalmente generados en el tubo neural ventral. Por lo tanto, una sola proteína es a la vez necesaria y suficiente para la inducción de la mayoría de los tipos celulares generados en la mitad ventral del tubo neural.

¿Cómo ejerce la hedgehog sónica una influencia tan poderosa en el desarrollo del sistema nervioso central? En parte, la base de su actuación ha sido desvelada gracias a estudios sobre el mecanismo por el cual la señal de hedgehog sónica es percibida en las células diana. Esta vía de señalización es desencadenada por la interacción de la proteína hedgehog sónica con un complejo receptor heterodimérico. La proteína se une a una subunidad del receptor, una proteína transmembranosa conocida como *parthed*, y esta unión libera la represión que ejerce sobre la segunda subunidad, una proteína transmembranosa conocida como *smoothered* (véase la Fig. 52-6C). La actividad de la *smoothered* genera una señal intracelular que regula varias proteincinasas y activa una clase de factores de transcripción, las proteínas gli, que imitan algunas de las actividades de señalización de la hedgehog sónica.

¿Cómo determina una sola proteína, la hedgehog sónica, la suerte de muchos tipos celulares diferentes de la mitad ventral del sistema nervioso central? La respuesta parece estar en la capacidad de esa proteína para actuar no sólo como inductor sino también como *morfogén*, un tipo de señal inductora que puede dirigir diferentes destinos celulares con diferentes umbrales de concentración. La exposición de las células de la parte ventral del tubo neural a concentraciones bajas de hedgehog sónica induce interneuronas ventrales; la exposición a concentraciones mayores induce neuronas motoras, y un aumento de

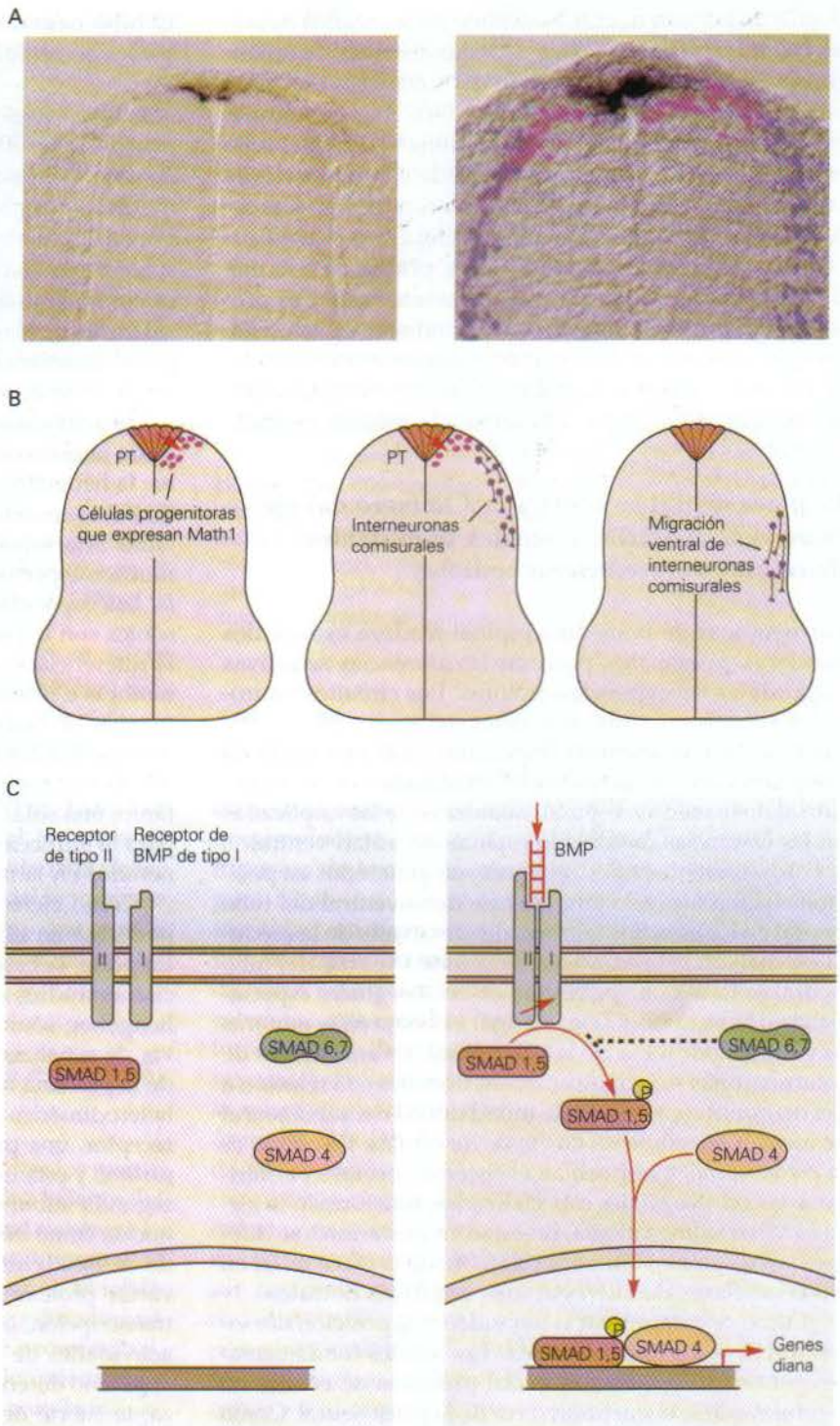


Figura 52-7. La señalización de BMP procedente de la placa tectal induce la formación de las interneuronas de la comisura dorsal.

A. La imagen de la izquierda muestra la expresión de la proteína morfogenética del hueso 4 (BMP4) en la placa tectal de la médula espinal de un embrión de pollo. La imagen de la derecha muestra la expresión del factor de crecimiento y diferenciación 7 (Gdf7) en la placa tectal de una médula embrionaria del ratón. Los progenitores de las interneuronas de la comisura dorsal expresan el factor básico hélice-bucle-hélice Math1 **(en rosa)** y las neuronas de la comisura postmitóticas expresan las proteínas de homeodominio LH2A/B **(en azul)**. (Imágenes cedidas por K. Lee.)

B. Generación de interneuronas de la comisura dorsal en respuesta a señales mediadas por BMP procedentes de la placa tectal **(PT)**.

C. Versión simplificada de la vía de transducción de la señal de BMP. Los ligandos de BMP se unen a receptores de tipo II y desencadenan la fosforilización y la activación de los receptores de tipo I. Éstos fosforilizan las proteínas SMAD 1,5. Estas proteínas activadas se asocian con SMAD 4. El complejo se transloca al núcleo y regula la transcripción de genes diana. SMAD 6,7 actúan como inhibidores que pueden bloquear esta vía de señalización. (Modificado de Whitman, 1998.)

la concentración induce células de la placa basal (véase la Fig. 52-6B).

La capacidad de hedgehog sónica para actuar con diferentes umbrales de concentración depende de la formación de un gradiente de actividad en la parte ventral del tubo neural, controlada aparentemente por la velocidad de difusión de hedgehog sónica desde la notocorda y la placa basal. ¿Cómo se controla entonces la difusión de esta proteína? La hedgehog sónica es sintetizada como un precursor inactivo, que es escindido de forma autocatalítica por un factor de actividad semejante a la proteasa de serina contenido dentro del dominio carboxiterminal de la misma proteína hedgehog sónica. Esta escisión genera un fragmento proteico aminoterminal que posee el

factor de actividad de señalización de la hedgehog sónica. Hay que destacar que durante la escisión el fragmento aminoterminal de hedgehog sónica es modificado por la adición covalente de una molécula de colesterol. Se piensa que la adición de una molécula de colesterol lipófilo ata la mayor parte de la proteína hedgehog sónica a la superficie de las células de la notocorda y la placa basal, pero permite la difusión de pequeñas cantidades de la proteína desde esas mismas células.

La disgregación de los diferentes componentes de la vía de señalización de hedgehog sónica ocasiona una amplia variedad de enfermedades en los seres humanos. Las mutaciones del gen de la hedgehog sónica humana causan un síndrome conocido como holoprosencefalia, en el cual las estructuras de la parte ventral del prosencéfalo no llegan a desarrollarse. Las mutaciones de las proteínas *patched*, *smoothered* y gli también producen defectos neurológicos como la espina bífida, deformidades de las extremidades e incluso cáncer.

El tubo neural dorsal es configurado por proteínas morfogenéticas del hueso secretadas por el ectodermo epidérmico y la placa tectal

¿Cómo se controla el destino de las células de la parte dorsal del tubo neural? A primera vista parecería que, debido a la potencia de la señalización de hedgehog sónica, los tipos celulares dorsales podrían ser también inducidos por esa proteína, si bien en concentraciones más bajas. Por otra parte, las células podrían alcanzar destinos dorsales en virtud de su falta de exposición a la hedgehog sónica. Sin embargo, una clase diferente de factores secretados, las BMP, implicadas más precozmente en el control de la inducción neural inducen activamente la diferenciación celular dorsal en un estadio posterior. Al igual que las proteínas hedgehog, las BMP tienen homólogos en *Drosophila*, y una de esas proteínas, la decapentaplégica, configura la región dorsal del embrión incipiente de la mosca.

La diferenciación de varios tipos celulares (células de la cresta neural, células de la placa tectal e interneuronas dorsales) en la parte dorsal del tubo neural se inicia por señales de BMP procedentes de células ectodérmicas que flanquean el tubo neural, las mismas que más tarde dan origen a la epidermis (véase la Fig. 52-5). Una vez que se ha cerrado el tubo neural, las células de la placa tectal expresan varias BMP, que son responsables de la generación de varias clases de interneuronas sensitivas en la parte dorsal de la médula espinal (Fig. 52-7A,B).

Las BMP a su vez activan una clase relativamente nueva de receptores, las cinasas de serina-treonina transmembranosas (véase la Fig. 52-7C). Una subunidad del receptor de BMP está implicada en la especificidad de la unión del ligando y la otra en la transducción de las señales intracelulares. Las señales de PMH son transmitidas desde la membrana superficial hasta el núcleo por una clase de factores de transcripción denominados SMAD. En ausencia de señalización de BMP, las proteínas SMAD se encuentran en el citoplasma en estado no fosforilado. Tras la activación de los receptores de BMP, las SMAD son fosforiladas y entran en el núcleo, donde controlan la expresión de factores de transcripción que especifican el destino de las células dorsales individuales (véase la Figura 52-7C).

La señalización inductora de las dos mitades del tubo neural depende de un principio común

La diferenciación celular tanto en la mitad dorsal como en la ventral del tubo neural está controlada por señales inductoras. La configuración ventral está regulada por la actividad de una única proteína, la hedgehog sónica, que genera diferentes tipos celulares en diferentes concentraciones. En cambio, la configuración dorsal parece implicar a varios miembros de la familia de BMP, cada uno de los cuales puede inducir un conjunto particular de células. Sin embargo, existe una característica común a la configuración de las dos partes, dorsal y ventral, del tubo neural. En ambas mitades, las señales inductoras están expresadas inicialmente por células no neurales (dorsalmente en el ectodermo epidérmico y ventralmente en la notocorda). Luego, a través de un proceso de *inducción homeogenética*, proceso por el cual lo semejante engendra algo semejante, estas señales son transferidas a células gliales especializadas situadas en la línea media del tubo neural (dorsalmente en la placa tectal y ventralmente en la basal). Este proceso probablemente asegura que las futuras fuentes celulares de señales inductoras se coloquen de forma apropiada para controlar el destino y la configuración de las células neurales en estadios posteriores del desarrollo.

La configuración dorsoventral se mantiene en toda la longitud rostrocaudal del tubo neural

Las estrategias utilizadas para establecer la configuración dorsoventral de la médula espinal parecen controlar también la identidad y la configuración celular a lo largo del eje dorsoventral del rombencéfalo y el mesencéfalo, y de una gran parte del prosencéfalo (Fig. 52-8). Por ejemplo, las señales de hedgehog sónica procedentes de la placa basal actúan sobre células progenitoras en regiones mesencefálicas del tubo neural para generar las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra y el área tegmentaria ventral. Como ya hemos estudiado en el Capítulo 43, estas neuronas dopaminérgicas degeneran en la enfermedad de Parkinson. Por eso, la comprensión de la señalización de hedgehog sónica podría finalmente ayudar a diseñar un tratamiento para esa enfermedad basado en la generación de novo o en la regeneración de neuronas dopaminérgicas.

En el prosencéfalo, sin embargo, las proteínas de hedgehog sónica y PMH parecen actuar en combinación para inducir varios tipos de células ventrales. En particular en la región ventral del diencéfalo rostral y el telen-

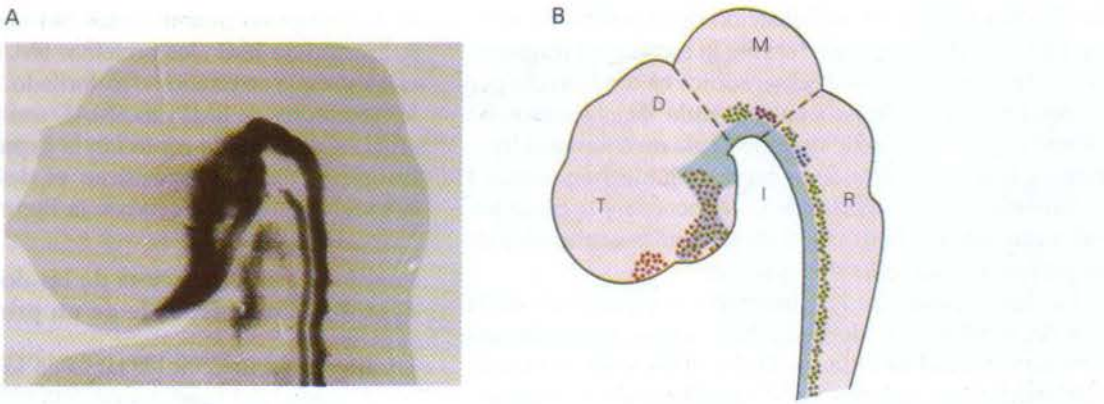


Figura 52-8. La proteína hedgehog sónica induce la formación de distintas clases de neuronas ventrales a diferentes niveles rostrocaudales.

A. Vista lateral de la parte rostral del tubo neural de un pollo que muestra la expresión de ARN de *hedgehog sónica* en la notocorda y la placa basal del rombencéfalo y el mesencéfalo, y en el diencéfalo ventral. Microfotografías cedidas por T. Lints y J. Dodd.

B. Algunas de las diversas clases neuronales inducidas por SHH en diferentes posiciones rostrocaudales del tubo neural. A diferentes niveles del cerebro posterior y medio **(M)** las neuronas motoras **(en verde)**, las neuronas serotoninérgicas **(en azul)** y las neuronas dopaminérgicas **(en violeta)** se diferencian junto con células que expresan hedgehog sónica. En el telencéfalo **(T)**, el dominio ventral, o diencefálico **(D)**, de la expresión de hedgehog sónica está cerca de la posición de las interneuronas de la parte ventral del cerebro anterior **(en rojo)**. I = región del infundíbulo; R = rombencéfalo. (Adaptado de Lumsden y Graham, 1995.)

céfalo, tanto hedgehog sónica como BMP se expresan en el mesodermo axial y parecen cooperar para determinar el destino de las células de la línea media (Fig. 52-8). Por eso, en la región más rostral del tubo neural, la fuente de las señales de PMH parecen haber sido trasladada de las células dorsales a las ventrales, es decir, del ectodermo epidérmico al mesodermo precordal, giro que puede contribuir a la generación de los diferentes tipos celulares que se encuentran en el prosencéfalo.

El eje rostrocaudal del tubo neural se estructura en varios estadios

Ahora nos ocuparemos de los mecanismos por los que se establece la identidad de las células neurales a lo largo del eje rostrocaudal. La configuración rostrocaudal comienza en el estadio de placa neural, y parece estar íntimamente ligada al propio proceso de la inducción neural. El tejido neural inducido por folistatina, noggina y cordina parece expresar genes que son característicos del prosencéfalo, pero no de tejidos más posteriores. Por ello, pueden ser necesarias vías de señalización adicionales para la inducción del tejido neural posterior que originará más tarde el mesencéfalo y el rombencéfalo, y la médula espinal.

Una clase de señales implicada en la inducción del tejido neural más posterior es la familia del factor de crecimiento de los fibroblastos (FCF) de proteínas secretadas. Además, una molécula no relacionada con ella, pero con capacidad para inducir tejido neural posterior característico de la médula espinal y el rombencéfalo, es el ácido retinoico, que pertenece a una clase de moléculas esteroideas expresadas por células que rodean la región del organizador. La exposición de embriones de *Xenopus* al ácido retinoico no induce por sí misma tejido neural, sino que provoca la generación de tejido neural posterior a expensas de las células neurales anteriores (véase la Figura 52-4). Así, pues, el establecimiento precoz de la identidad anteroposterior de las células de la placa neural puede precisar la acción combinada de diferentes inductores neurales y señales de configuración. De forma colectiva, estas señales de configuración subdividen de forma progresiva el tubo neural a lo largo de su eje rostrocaudal; como resultado de ello, neuronas situadas en la misma posición dorsoventral, pero a niveles rostrocaudales diferentes del tubo neural, desarrollan identidades y funciones diferentes.

¿Cómo se consigue, pues, la configuración rostrocaudal más fina del tubo neural? Como ejemplos de ello, examinaremos en primer lugar de qué forma se organizan las células neurales en distintas unidades segmentarias dentro del rombencéfalo, y luego consideraremos cómo se controla la configuración celular a los niveles más anteriores del tubo neural, que dan lugar al mesencéfalo y el prosencéfalo.

El rombencéfalo es organizado en unidades segmentarias por los genes *Hox*

Como ya hemos visto en el Capítulo 44, los ganglios sensitivos y los núcleos motores craneales proceden del rombencéfalo. Por ello, es importante poder comprender el desarrollo de éste para entender la base de los trastornos neurológicos que afectan a esas neuronas, como la

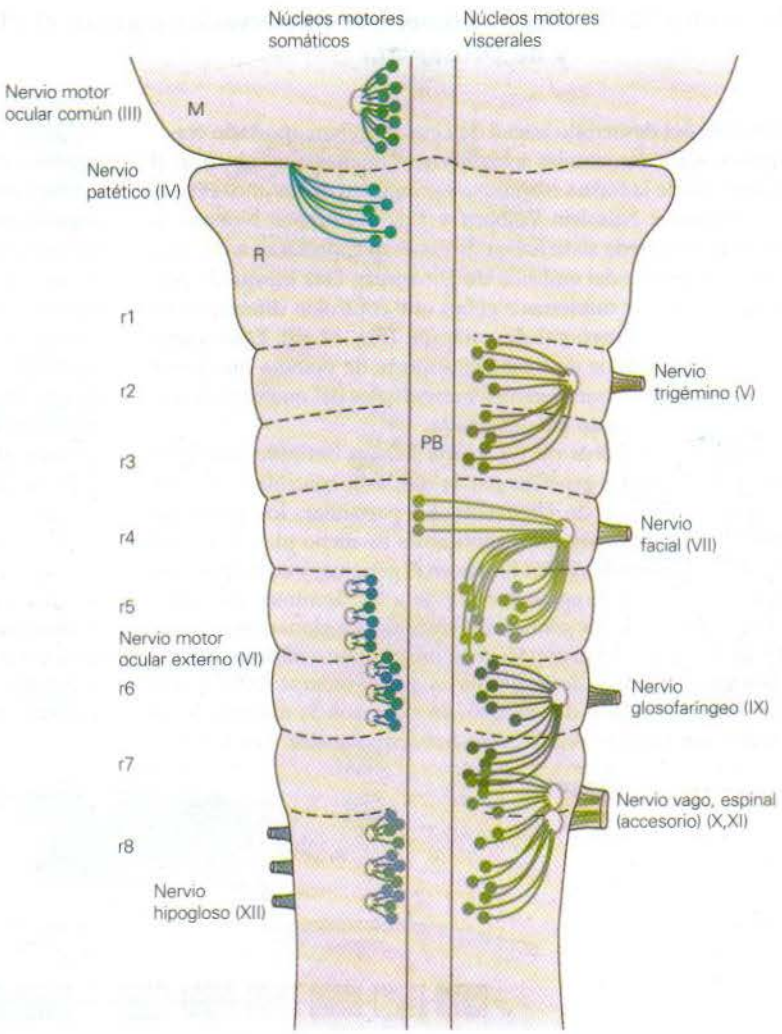


Figura 52-9. Organización de las neuronas motoras en el rombencéfalo en vías de desarrollo. Rombencéfalo y mesencéfalo caudal de un embrión de pollo vistos desde la cara pial, que muestran los rombómeros (r1 a r8) y los núcleos motores craneales. Las clases de neuronas motoras de cada núcleo son somáticas o viscerales. Abreviaturas: **M** = mesencéfalo; **R** = rombencéfalo; **PB** = placa basal. La **línea de puntos** a través de la línea media representa el límite entre el mesencéfalo y el rombencéfalo. Los puntos de salida de los nervios aparecen señalados en forma de elipses. (Adaptado de Keynes y Lumsden, 1990.)

esclerosis lateral amiotrófica (enfermedad de Lou Gehrig) y las neuropatías sensitivas.

Además, la configuración celular en el rombencéfalo en desarrollo proporciona un modelo para el estudio de la cuestión más básica de cómo se subdivide el tubo neural en unidades repetidas, o segmentos. Desde hace más de un siglo se sabe que el tubo neural presenta tumefacciones periódicas, pero su significado no estaba claro. Las del rombencéfalo, denominadas *rombómeros*, son, según se sabe ahora, fundamentales para muchos aspectos de la organización neuronal. La importancia embriológica de los rombómeros surge de un examen detallado de la relación entre la organización de las neuronas en el rombencéfalo y la inervación de estructuras periféricas adyacentes por los pares craneales. Se ha comprobado que pares adyacentes de rombómeros contienen neuronas sensitivas y motoras que inervan arcos branquiales individuales, en los que los tejidos embrionarios representan los derivados evolutivos de las estructuras de las branquias en los vertebrados acuáticos (Fig. 52-9). Muchas de esas observaciones, como el registro preciso que existe entre los rombómeros, la configuración de la inervación de los arcos branquiales y la organización de las neuronas sensitivas y motoras en el rombencéfalo plantearon la cuestión de cómo se establece la identidad de los rombómeros individuales.

En primer lugar estudiaremos cómo se establecen las distintas propiedades de las células de cada rombómero durante el desarrollo del rombencéfalo. Se ha implicado a una clase de genes, los *Hox*, en el control de la identidad de los rombómeros. Estos genes codifican proteínas que tienen un dominio de unión de ADN de 60 aminoácidos muy bien conservado, denominado *homeodominio* (Recuadro 52-1). Las proteínas del homeodominio representan una de las principales clases de factores de transcripción que regulan el proceso de desarrollo en organismos tan dispares como levaduras, plantas y mamíferos.

En los mamíferos, los genes *Hox* comprenden un subconjunto estructuralmente divergente de genes homeobox que están organizados en cuatro complejos o grupos

Recuadro 52-1. Genes homeobox conservados regulan el plan corporal de los vertebrados y de *Drosophila*

Estudios del desarrollo inicial de *Drosophila* han aportado conocimientos fundamentales sobre los mecanismos que subyacen al desarrollo de la forma corporal. A principios de los años ochenta, Christiane Nüsslein-Volhard y Eric Weischaus hicieron la primera búsqueda sistemática de genes que afectaran a la configuración precoz del embrión de *Drosophila*. Esta búsqueda permitió identificar numerosos genes que controlan diferentes aspectos del plan corporal del embrión (Fig. 52-10). Estos genes fueron organizados de forma jerárquica, de manera que genes específicos organizan regiones individuales del embrión de forma progresivamente más detallada.

Análisis anteriores de Ed Lewis habían definido una gran parte de la lógica genética por la que está controlado el plan corporal posterior de *Drosophila*. En particular, los genes del complejo *HOM-C* son los responsables de dicho plan. Estos genes están agrupados todos juntos en el genoma, y su disposición lineal en el cromosoma corresponde a los dominios de expresión y función de los genes en el embrión. La clonación molecular de los genes del grupo *HOM-C* mostró que codifican factores de transcripción, es decir, proteínas que se unen al ADN, y activan la transcripción de objetivos en dirección 3′, muchas de las cuales son factores reguladores transcripcionales. Por lo tanto, los genes *HOM-C* actúan en un estadio posterior de la cascada genética definida por Nüsslein-Volhard y Weischaus.

Otro descubrimiento esencial fue que muchos de estos genes reguladores de *Drosophila* contienen una secuencia compartida de nucleótidos de 180 bp, la homeosecuencia, que codifica una secuencia de 60 aminoácidos conocida como homeodominio. El homeodominio forma tres regiones α-helicoidales, una de las cuales está implicada en la unión a secuencias diana específicas de ADN. El nombre de «homeosecuencia» se debe al hallazgo de que mutaciones en algunos de estos genes inducen transformaciones homeóticas, es decir, perturbaciones en las que se desarrolla una estructura corporal en vez de otra.

En los genomas del ratón y del ser humano hay cuatro grupos de genes de homeosecuencia (*Hoxa, Hoxb, Hoxc* y *Hoxd*), localizados en diferentes cromosomas (Fig. 52-10). Se piensa que el complejo *HOM-C* en *Drosophila* y los grupos *Hox* correspondientes en el ratón proceden de un antepasado común a vertebrados e insectos. Más aún, tanto en *Drosophila* como en los vertebrados, estas proteínas de homeodominio están implicadas en la especificación de la identidad regional a lo largo del eje anteroposterior del embrión.

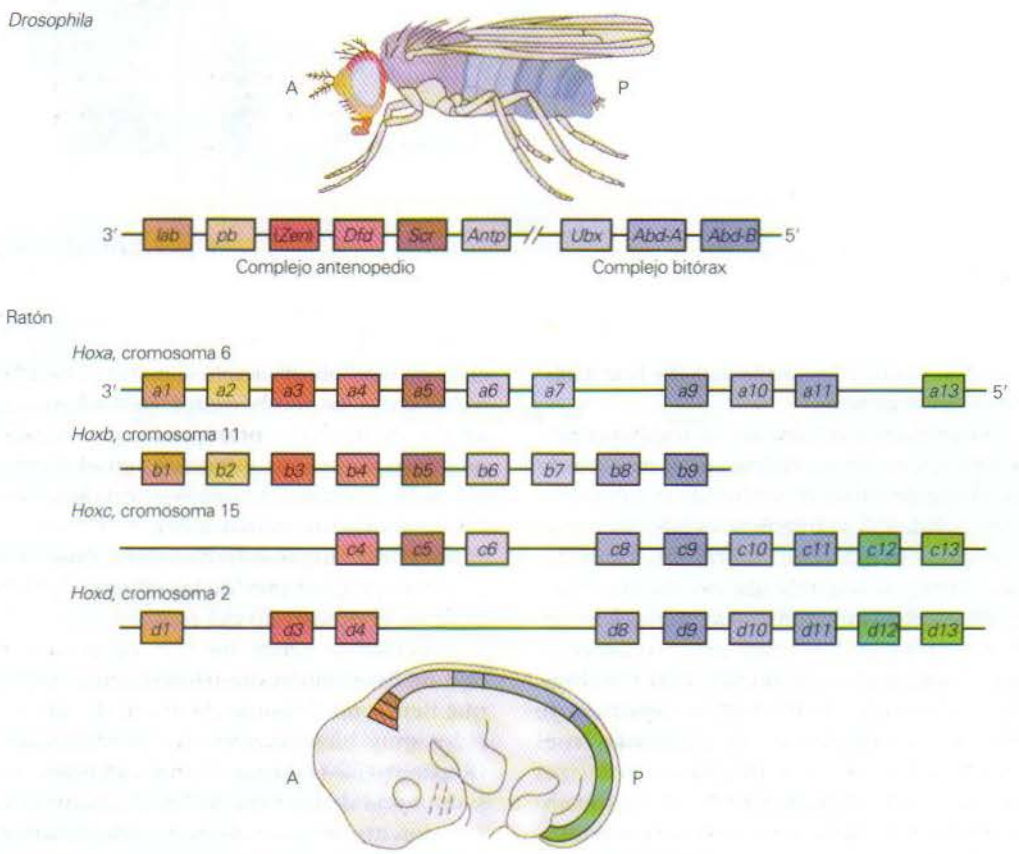


Figura 52-10. La organización en grupos de los genes *Hox* se conserva en las moscas y los mamíferos. El diagrama muestra la disposición cromosómica de los genes *Hox* relacionados estructuralmente en el ratón y los genes *HOM-C* en *Drosophila*. El ratón tiene cuatro grupos de genes *Hox*, al igual que los seres humanos. (Adaptado de Wolpert y cols., 1998.)

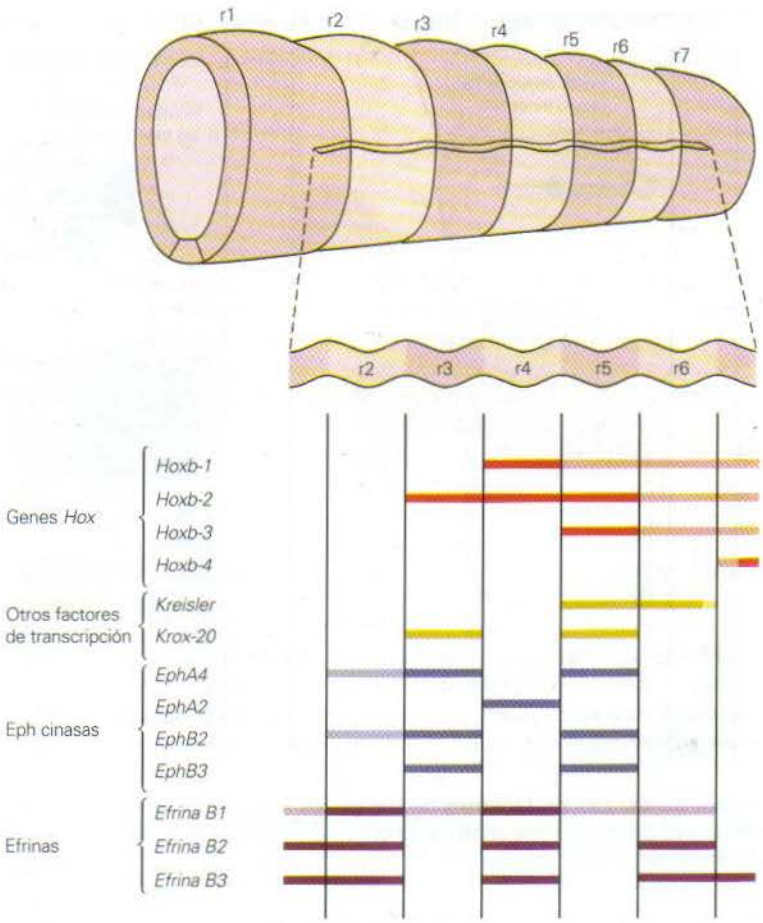


Figura 52-11. Los genes implicados en la configuración del rombencéfalo se expresan de forma segmentaria. La expresión génica está restringida a rombómeros específicos. Las **líneas verticales** indican los límites entre rombómeros. Los genes relacionados están indicados por el mismo color: genes de homeosecuencia *Hoxb* **(rojo)**, otros factores de transcripción **(amarillo)**, receptores de la tirosincinasa de la familia Eph **(azul)**, ligandos de Efrina **(violeta)**. Los colores más oscuros indican los niveles más elevados de expresión génica. (Adaptado de Lumsden y Krumlauf, 1996.)

cromosómicos separados, cada uno de los cuales está situado en un cromosoma diferente. Se cree que los cuatro grupos *Hox* derivan de un complejo *Hox* ancestral común que también da lugar al complejo de genes *HOM-C* en *Drosophila*. Los genes *Hox* de los vertebrados se expresan en dominios que se superponen a lo largo del eje anteroposterior del rombencéfalo y la médula espinal en desarrollo. Como en *Drosophila*, existe una llamativa relación entre la posición de un gen *Hox* dentro de su grupo y su límite anterior de expresión. Los genes *Hox* localizados en la posición más 5′ de un grupo se expresan en las regiones más posteriores del tubo neural, mientras que los genes localizados en posiciones más 3′ se expresan en posiciones progresivamente más anteriores. Además, dentro del rombencéfalo el límite anterior de expresión de muchos genes *Hox* parece coincidir con los límites de los rombómeros (Fig. 52-11). La expresión del gen *Hox* en el rombencéfalo está regulada en parte por mecanismos intrínsecos al tubo neural, pero también está influida por señales procedentes de las células mesodérmicas vecinas.

Estudios genéticos en el ratón han mostrado que los genes *Hox* controlan la identidad de las células en los rombómeros individuales. Como ejemplo de ello describiremos aquí el papel del gen *Hoxb-1* en el establecimiento de la identidad celular en el rombencéfalo. *Hoxb-1* se expresa normalmente en niveles altos del rombómero 4, una región que origina a las neuronas motoras del facial. La eliminación de este gen provoca un cambio en el destino de las células del rombómero 4, causando un desvío de la identidad de las neuronas motoras craneales y de sus prolongaciones axonales: en esos mutantes, las células del rombómero 4 generan neuronas motoras del trigémino, en vez del facial (Fig. 52-12). Estudios genéticos similares de otros muchos genes *Hox* han mostrado que la identidad de otras clases de neuronas del rombencéfalo está controlada por la expresión de combinaciones específicas de genes *Hox*.

La expresión selectiva de los genes *Hox* dentro de diferentes rombómeros del rombencéfalo está regulada por otros factores de transcripción. Por ejemplo, la proteína digital de cinc Krox20 se expresa en dos bandas de células que dan lugar a los rombómeros 3 y 5 (véase la Fig. 52-11) y controla la expresión de genes *Hox* en esos dos rombómeros. Esta expresión génica en el rombencéfalo está también regulada por el ácido retinoico, que es expresado en las células mesodérmicas adyacentes a la región del organizador. Los embriones tratados con ácido retinoico expresan genes *Hox* a niveles más anteriores

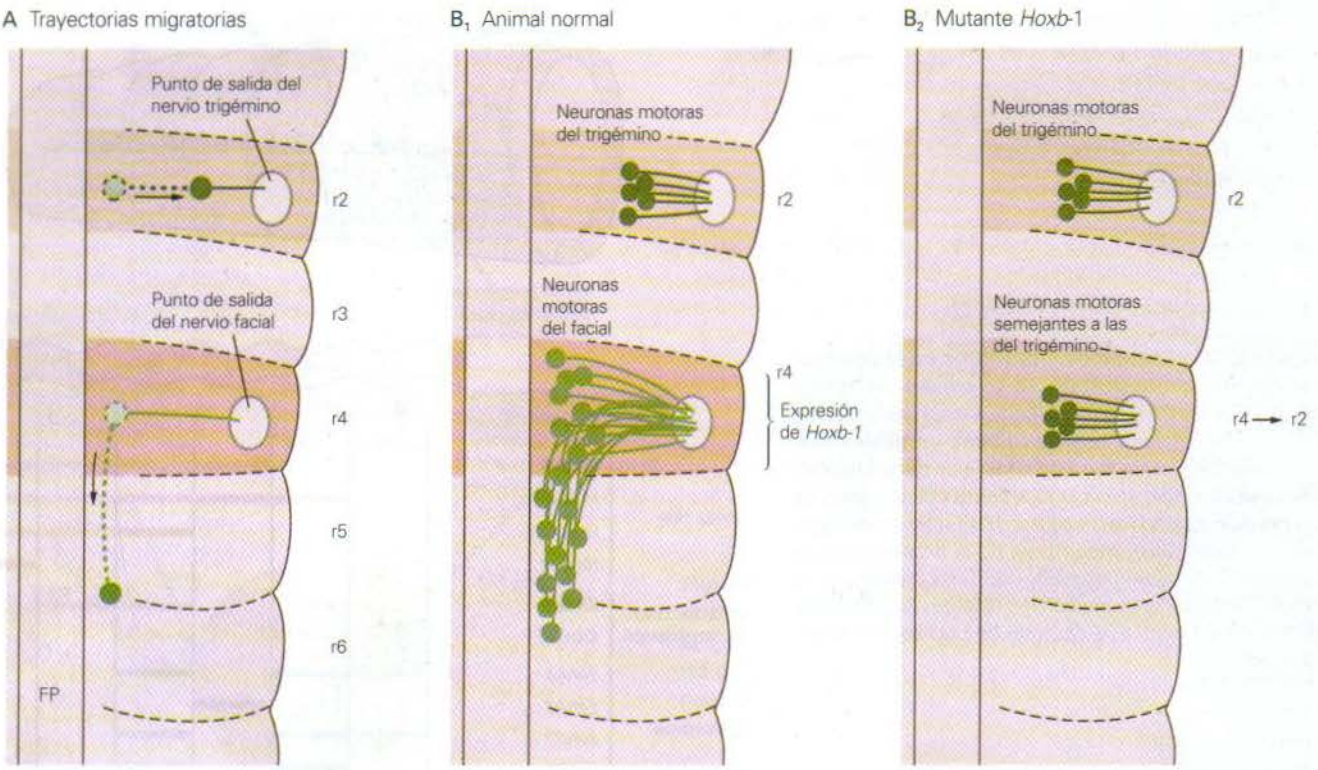


Figura 52-12. Las mutaciones de los genes *Hox* cambian la identidad de la neurona motora en el rombencéfalo. (Adaptado de Studer y cols., 1996.)

A. Trayectorias migratorias de las neuronas motoras del trigémino y el facial en el rombencéfalo. Las neuronas motoras del trigémino son generadas en r2 y migran hacia fuera, mientras que las del facial son generadas en r4 y migran hacia abajo.

B1, B2. En los embriones mutantes *Hoxb-1*, las neuronas motoras generadas en el dominio de r4 no emigran hacia abajo, sino que lo hacen hacia fuera en una forma que recuerda a las neuronas motoras del trigémino en r2.

del rombencéfalo que los normales. Como consecuencia de ello, las neuronas de esas regiones adquieren una identidad más posterior. Por ello, la expresión configurada de genes *Hox* en el rombencéfalo puede ser controlada por la exposición de células del mismo a diferentes niveles de señalización por ácido retinoico procedente de células mesodérmicas. Las anomalías teratogénicas y craneofaciales que se encuentran en embriones de mamíferos tras su exposición al ácido retinoico pueden ser en parte el resultado de la alteración del patrón de expresión del gen *Hox* en el rombencéfalo.

El mesencéfalo configurado por señales procedentes de un centro organizador neural

Las neuronas del mesencéfalo desempeñan muchas funciones esenciales. En la parte ventral del mesencéfalo, por ejemplo, las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra controlan algunos aspectos de la función motora; en la parte dorsal, neuronas del tubérculo cuadrigémino superior (o techo) realizan funciones importantes en el procesamiento de la información visual procedente de la retina.

¿Cómo se establece la posición del mesencéfalo y cómo se configuran sus grupos celulares? El mesencéfalo se encuentra más allá del límite rostral de la expresión del gen *Hox* y, al revés que el rombencéfalo, no está subdividido en segmentos obvios. En vez de ello, el patrón celular del mesencéfalo está controlado por la acción de largo alcance de señales procedentes de la región del istmo, que es un centro de organización secundario situado en la unión del mesencéfalo y el metencéfalo. Las células del istmo secretan dos moléculas de señalización, Wnt-1 y FGF8, que controlan la diferenciación del mesencéfalo (Fig. 52-13). FGF8 imita la capacidad de las señales del istmo para controlar la polaridad del mesencéfalo; por ello, el injerto de células del istmo o de células que expresan FGF8 en la parte posterior del diencéfalo provoca que las células adyacentes adquieran un carácter de mesencéfalo.

El istmo también controla la configuración rostrocaudal de las células del mesencéfalo. Por ejemplo, la polaridad rostrocaudal del tejido del mesencéfalo queda invertida con respecto a la del mesencéfalo del huésped tras su exposición al trasplante de un istmo o de FGF8. FGF8, a su vez, actúa a través de proteínas de homeodo-

minio para crear un eje rostrocaudal. La implicación de proteínas de homeodominio en la configuración rostrocaudal es, por lo tanto, una característica general del desarrollo neural. En el mesencéfalo, la expresión de dos proteínas de homeodominio, *engrailed* 1 y 2, está normalmente graduada en una dirección de arriba hacia abajo (Fig. 52-13). Si se invierte el mesencéfalo en un estadio posterior, también se invierte el gradiente de la expresión de proteína *engrailed*, la citoestructura del techo y el patrón de inervación axonal de la retina. Además, estos efectos sobre la estructura y la configuración axonal pueden ser reproducidos mediante la alteración experimental del gradiente de expresión de las proteínas *engrailed* en el techo. Así, como sucede en el rombencéfalo, la configuración rostrocaudal del mesencéfalo está también controlada por señales inductoras locales que regulan la expresión de las proteínas de homeodominio.

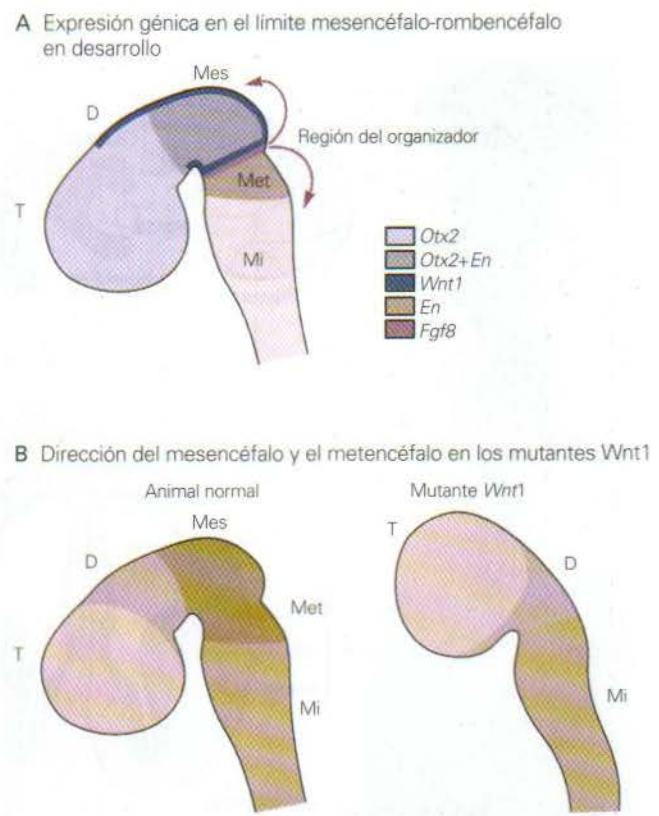


Figura 52-13. Señales procedentes del istmo configuran el mesencéfalo. (Adaptado de Joyner, 1996.)

A. Patrones de expresión de genes que codifican factores de transcripción y de señalización segregados en el mesencéfalo del cerebro embrionario del ratón (día 10). Abreviaturas: **T** = telencéfalo; **D** = diencéfalo; **Mes** = mesencéfalo; **Met** = metencéfalo; **Mi** = miencéfalo.

B. Ausencia de mesencéfalo y de metencéfalo en embriones mutantes *Wnt1*. El mesencéfalo y el metencéfalo también desaparecen en ausencia de los genes *En1/En2*.

El prosencéfalo en desarrollo se subdivide a lo largo de su eje rostrocaudal

Las neuronas del prosencéfalo de los mamíferos intervienen en las funciones cognitivas más sofisticadas. El prosencéfalo comprende la corteza cerebral, los ganglios basales, el hipotálamo y el tálamo. En contraste con otras regiones del sistema nervioso central, no es mucho lo que se sabe sobre los fenómenos moleculares que subyacen al desarrollo del prosencéfalo. Sin embargo, lo poco que sabemos indica que la configuración precoz de este órgano está controlada de manera similar a la de los niveles más caudales del tubo neural.

El análisis de los patrones de expresión génica en el prosencéfalo sugiere que está dividido inicialmente en el embrión a lo largo de su eje rostrocaudal en dominios organizados de forma transversal, o *prosómeros* (Figura 52-14). Los prosómeros 1 a 3 desarrollan la parte caudal del diencéfalo, y los 4 a 6 la parte rostral del diencéfalo y el telencéfalo. La región ventral de la parte rostral del diencéfalo da lugar al hipotálamo y los ganglios basales. Como sucede en el rombencéfalo, los límites de los prosómeros coinciden con los de la expresión de señales inductoras y de factores de transcripción. Por ejemplo, hedgehog sónica es expresada por una banda de células localizadas en el límite entre los prosómeros 2 y 3, una región denominada *zona limitadora intratalámica*. Señales procedentes de esta región pueden controlar la configuración celular del prosencéfalo de forma muy semejante a como las señales de la región del istmo controlan la del mesencéfalo.

La subdivisión del prosencéfalo en prosómeros plantea la cuestión de si cada prosómero forma o no un compartimiento de desarrollo independiente. Al principio del desarrollo del telencéfalo existe un borde muy marcado entre las regiones que originan la neocorteza y el estriado. Como este borde coincide con los dominios de expresión de varios factores de transcripción, podría esperarse que células de las primeras subdivisiones del telencéfalo se desarrollaran de forma independiente. Ahora sabemos, sin embargo, que algunas neuronas de la neocorteza se desarrollan a partir de células que emigran de la subdivisión estriada del telencéfalo. Estos progenitores del estriado expresan dos proteínas homeodominio, DLX-1 y DLX-2. En ratones sin esas proteínas, los progenitores del estriado no emigran a la neocorteza (Figura 52-14), lo que provoca una considerable disminución de neuronas que expresan ácido γ-aminobutírico (GABA) en la neocorteza. Es evidente, por lo tanto, que no todas las subdivisiones del telencéfalo se desarrollan de forma independiente. Sin embargo, el principio básico de que las señales inductoras controlan la expresión del gen de homeosecuencia se conserva en el prosencéfalo en vías de desarrollo.

¿Qué principios han revelado estos estudios moleculares de la configuración rostrocaudal y dorsoventral? Los

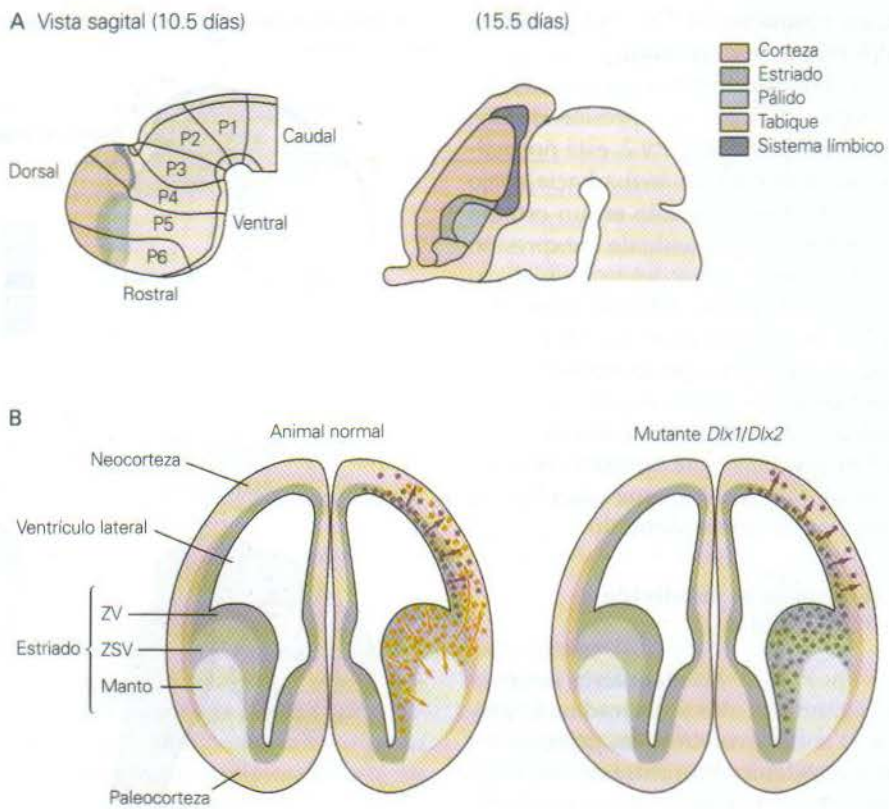


Figura 52-14. El prosencéfalo en desarrollo se subdivide en diferentes dominios.

A. Vista sagital del cerebro de un embrión de ratón en los días 10.5 y 15.5, que muestra las seis divisiones prosoméricas **(P1-P6)** en las que se piensa que se divide el prosencéfalo. Sin embargo, los prosómeros individuales no originan de forma selectiva regiones específicas. Abreviaturas: **ZV** = zona ventricular; **ZSV** = zona subventricular. (Adaptado de Fishell, 1997.)

B. Genes de homeosecuencia controlan el destino y la migración celulares en el telencéfalo en desarrollo. El diagrama muestra la localización de células que expresan *Dlx1* y *Dlx2*, derivadas de las zonas ventricular y subventricular **(naranja)** del manto estriado. Las neuronas de esas regiones emigran a la neocorteza, donde se mezclan con las descendientes de los precursores corticales **(violeta)**. En el ratón mutante *Dlx1/Dlx2* se generan las neuronas del manto estriado **(azul pálido)**, pero no emigran a la corteza. (Adaptado de Anderson y cols., 1997, y de Lumsden y Gulisano, 1997.)

estudios de genes *Hox*, de señalización por hedgehog sónica y de otros muchos genes implicados en el desarrollo embrionario han servido para comprender una de las cuestiones fundamentales de la biología moderna. Ya se admitía desde hacía algún tiempo que las moléculas se conservan a lo largo de la filogenia, así como las funciones celulares. Lo que surgió en los años noventa fue el hallazgo aún más sorprendente de que las señales de desarrollo e incluso programas enteros de diferenciación de la célula nerviosa se conservan pese a la enorme variedad de formas corporales. Los ejemplos de los genes *Hox* y de hedgehog sónica proporcionan pruebas evidentes de que se forman los mismos factores de transcripción y de que las mismas señales segregadas controlan la forma del cuerpo en animales tan diferentes como los vertebrados y los insectos. Ahora conocemos docenas de otros genes conservados que desempeñan papeles fundamentales para el desarrollo de los organismos invertebrados y vertebrados. Además, esta conservación de estructura y función no se extiende solamente desde las moscas a los anfibios y los roedores, sino que también es evidente en los seres humanos.

La diferenciación regional de la corteza cerebral depende de señales aferentes, así como de programas intrínsecos de diferenciación celular

Por último, nos ocuparemos de cómo se desarrolla la especialización regional dentro de la corteza cerebral de los mamíferos. Como ya hemos visto en los Capítulos 17 y 19, es posible distinguir áreas funcionalmente distintas por la configuración estratificada de sus neuronas, es decir, por su citoestructura, y por sus conexiones neuronales. Sin embargo, en los estadios iniciales del desarrollo faltan estas características anatómicas.

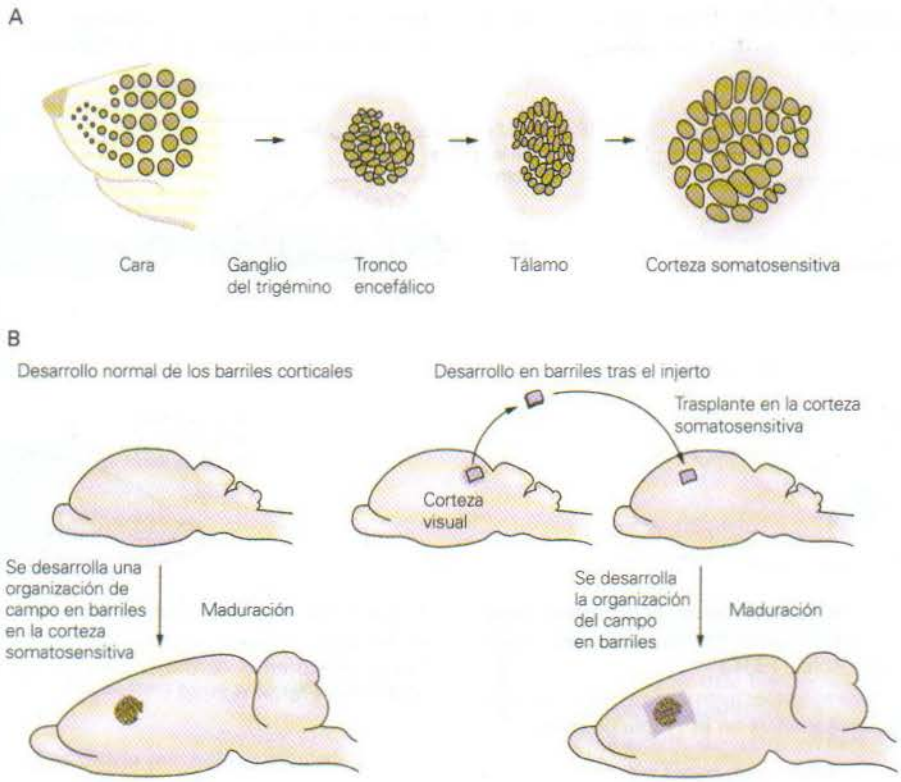


Figura 52-15. Las aferencias talámicas influyen en la organización de barriles en la corteza somatosensitiva de los roedores. (Adaptado de Schlagger y O'Leary, 1991.)

A. Los barriles de la corteza somatosensitiva de los roedores son una representación somática de los bigotes en la cara del animal. Representaciones similares en barril del campo de bigotes se encuentran en el tronco encefálico y los núcleos talámicos que transmiten señales somatosensitivas de la cara a la corteza.

B. Si se injerta una región de la corteza visual en desarrollo en el sitio ocupado normalmente por la corteza somatosensitiva se induce una organización de campo en barril. La región injertada de la corteza visual adquiere ahora una organización en forma de barril.

El desarrollo de la diferenciación regional dentro de la corteza se ha examinado en la corteza somatosensitiva primaria. Ésta contiene en los roedores estructuras discretas denominadas *barriles*. La disposición de los barriles refleja la organización del campo de los bigotes en la superficie corporal, debido a que las señales aferentes procedentes del tálamo están organizadas de forma somatotópica (Fig. 52-15).

Los barriles resultan normalmente evidentes a poco de nacer el animal. Durante un período fundamental del desarrollo, la formación de los barriles depende de las señales procedentes de la periferia; su formación queda interrumpida si el campo dérmico de los bigotes es eliminado durante este período decisivo. Más aún, si se trasplanta el futuro tejido cortical visual a la corteza somatosensitiva en un momento cercano al del nacimiento, los barriles se forman en el tejido trasplantado según un patrón que recuerda perfectamente el del campo de barriles somatosensitivo normal (véase la Fig. 52-15). Por lo tanto, muchas regiones de la corteza son competentes para desarrollar aspectos característicos de áreas específicas, y la aparición de nuevos patrones está determinada por claves locales, tales como las aferencias que reciben.

Algunos aspectos de la diferenciación regional de la neocorteza, sin embargo, parecen estar programados de forma intrínseca e independiente de la inervación aferente. Un ejemplo llamativo es el que ha surgido del estudio de una línea de ratones transgénicos en la que el gen de información de la β-galactosidasa no se expresa más que en la corteza somatosensitiva (Figura 52-16). En esta cepa de ratones, cuando se injerta la futura corteza somatosensitiva en otras regiones de su corteza, las células trasplantadas continúan expresando β-galactosidasa, pese a su nueva localización. Así, pues, aunque ciertos aspectos locales de la corteza no están especificados hasta momentos tardíos del desarrollo, también existen diferencias intrínsecas entre áreas corticales en estadios precoces, y estas diferencias pueden ser el origen de importantes aspectos de la especialización regional de la corteza.

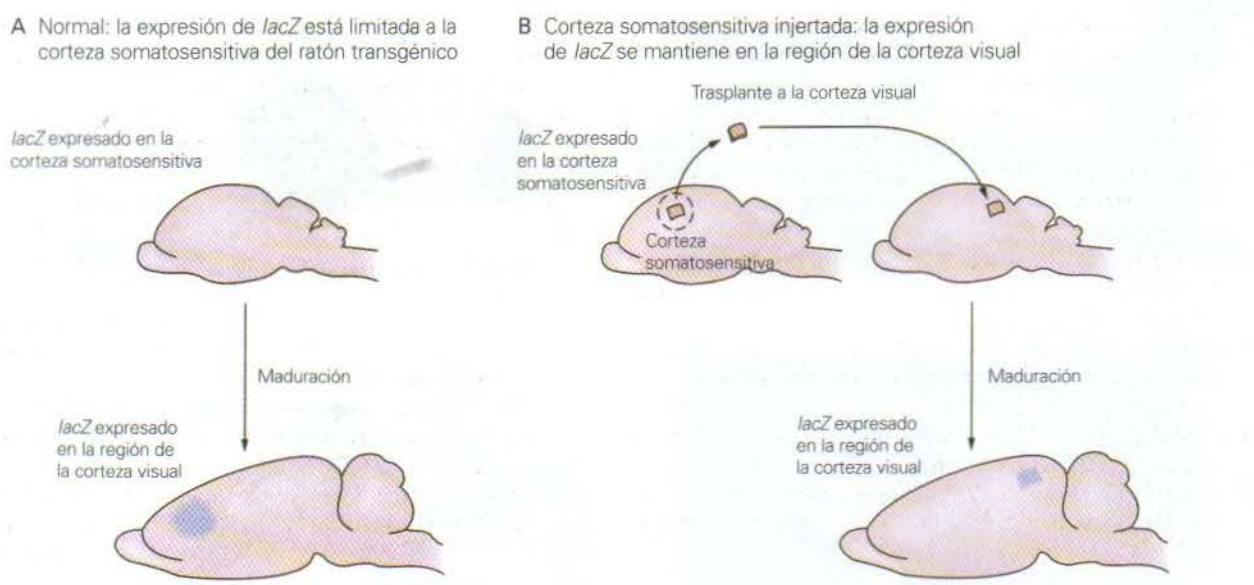


Figura 52-16. Las propiedades regionales de la corteza cerebral en desarrollo son determinadas intrínsecamente. (Adaptado de Cohen-Tannoudji y cols., 1994.)

A. Un ratón transgénico expresa selectivamente el gen *lacZ* en la región de la corteza somatosensitiva en el 7.° día posnatal.

B. Los tejidos derivados de la región de la corteza somatosensitiva del ratón transgénico comienzan a expresar el marcador *lacZ* tras el injerto en el cerebelo o en otras regiones de la corteza cerebral del ratón normal.

Resumen

Las diversas funciones del sistema nervioso maduro de los vertebrados dependen de forma decisiva del establecimiento de subdivisiones regionalmente distintas en el tubo neural. El establecimiento de estas subdivisiones es un proceso complejo, pero que puede ser analizado en tres etapas principales del desarrollo: 1) la generación de células progenitoras en la placa neural, 2) la formación del tubo neural, y 3) la generación de diferencias regionales dentro del tubo neural.

La configuración inicial de la diferenciación celular en el tubo neural puede ser considerada como una serie de interacciones inductoras en la que las señales proporcionadas por un grupo de células dirigen el destino de las células vecinas. La diversificación de tipos celulares es orquestada por un número relativamente pequeño de factores inductores que controlan los programas de expresión génica en las células diana. La historia del desarrollo de cada célula determina su capacidad de respuesta a esos factores inductores.

Pese a las diferencias existentes en la organización del sistema nervioso de invertebrados y vertebrados, las moléculas de señalización responsables de la diferenciación y la configuración de las neuronas en vías de desarrollo se han conservado a lo largo de la evolución animal hasta un grado sorprendente, lo que refleja un empleo económico de la información genética. No sólo se utilizan las mismas moléculas de señalización en muchos organismos diferentes, sino que se han conservado también los receptores de esas señales y los programas de desarrollo que activan. Además, los mismos procesos se utilizan en muchos estadios diferentes del desarrollo en un solo organismo. Por ello, el análisis del desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados se ha beneficiado enormemente de los estudios genéticos de moscas y gusanos.

También está resultando cada vez más evidente que los estudios de las vías de señalización inductora y de las respuestas transcripcionales que controlan el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados pueden aportar importantes datos para el conocimiento de la base molecular de las enfermedades neurológicas humanas.

Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

Lecturas seleccionadas

Chitnis AB. 1999. Control of neurogenesis—lessons from frogs, fish and flies. Curr Opin Neurobiol 9:18-25.

Fishell G. 1997. Regionalization in the mammalian telencephalon. Curr Opin Neurobiol 7:62-69.

Hamburger V. 1988. *The Heritage of Experimental Embryology. Hans Spemann and the Organizer*. New York: Oxford Univ. Press.

Hynes M, Rosenthal A. 1999. Specification of dopaminergic and serotonergic neurons in the vertebrate CNS. Curr Opin Neurobiol 9:6-36.

Joyner AL. 1996. *Engrailed, Wnt and Pax* genes regulate midbrain-hindbrain development. Trends Genet 12:15-20.

Lee KJ, Jessell TM. 1999. The specification of dorsal cell fates in the vertebrate central nervous system. Annu Rev Neurosci 22:261-294.

Maconochie M, Nonchev S, Morrison A, Krumlauf R. 1996. Paralogous Hox genes: function and regulation. Annu Rev Genet 30:529-556.

Rubenstein JL, Shimamura K, Martinez S, Puelles L. 1998. Regionalization of the prosencephalic neural plate. Annu Rev Neurosci 21:445-477.

Tanabe Y, Jessell TM. 1996. Diversity and pattern in the developing spinal cord. Science 274:1115-1123.

Wolpert L, Beddington R, Brockes J, Jessell TM, Lawrence PA, Meyerowitz E. 1998. *Principles of Development*. New York: Oxford Univ. Press.

Referencias

Anderson SA, Eisenstat DD, Shi L, Rubenstein JL. 1997. Interneuron migration from basal forebrain to neocortex: dependence on Dlx genes. Science 278:474-476.

Baker JC, Harland RM. 1997. From receptor to nucleus: the SMAD pathway. Curr Opin Genet Dev 7:467-473.

Belloni E, Muenke M, Roessler E, Traverso G, Siegel-Bartelt J, Frumkin A, Mitchell HF, Donis-Keller H, Helms C, Hing AV, Heng HH, Koop B, Martindale D, Rommens JM, Tsui LC, Scherer SW. 1996. Identification of *Sonic hedgehog* as a candidate gene responsible for holoprosencephaly. Nat Genet 14:353-356.

Chiang C, Litingtung Y, Lee E, Young KE, Corden JL, Westphal H, Beachy PA. 1996. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *Sonic hedgehog* gene function. Nature 383:407-413.

Cohen-Tannoudji M, Babinet C, Wassef M. 1994. Early determination of a mouse somatosensory cortex marker. Nature 368:460-463.

Crossley PH, Martinez S, Martin GR. 1996. Midbrain development induced by FGF8 in the chick embryo. Nature 380:66-68.

Dale JK, Vesque C, Lints TJ, Sampath TK, Furley A, Dodd J, Placzek M. 1997. Cooperation of BMP7 and SHH in the induction of forebrain ventral midline. Cell 90:257-269.

Ericson J, Briscoe J, Rashbass P, van Heyningen V, Jessell TM. 1997. Graded sonic hedgehog signaling and the specification of cell fate in the ventral neural tube. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 62:451-466.

Goddard JM, Rossel M, Manley NR, Capecchi MR. 1996. Mice with targeted disruption of *Hoxb-1* fail to form the motor nucleus of the VIIth nerve. Development 122:3217-3228.

Goodrich LV, Milenkovic L, Higgins KM, Scott MP. 1997. Altered neural cell fates and medulloblastoma in mouse patched mutants. Science 277:1109-1113.

Graham A, Papalopulu N, Krumlauf R. 1989. The murine and *Drosophila* homeobox gene complexes have common features of organization and expression. Cell 57: 367-378.

Guthrie S, Prince V, Lumsden A. 1993. Selective dispersal of avian rhombomere cells in orthotopic and heterotopic grafts. Development 118:527-538.

Hemmati-Brivanlou A, Melton DA. 1994. Inhibition of activin receptor signaling promotes neuralization in *Xenopus*. Cell 77:273-281.

Hynes M, Porter JA, Chiang C, Chang D, Tessier-Lavigne M, Beachy PA, Rosenthal A. 1995. Induction of midbrain dopaminergic neurons by *Sonic hedgehog*. Neuron 15:35-44.

Keeler RF. 1975. Teratogenic effects of cyclopamine and jervine in rats, mice and hamsters. Proc Soc Exp Biol Med 149:302-306.

Keynes R, Lumsden A. 1990. Segmentation and the origin of regional diversity in the vertebrate central nervous system. Neuron 4:1-9.

Lamb TM, Harland RM. 1995. Fibroblast growth factor is a direct neural inducer, which combined with noggin generates anterior-posterior neural pattern. Development 121:3627-3636.

Lamb TM, Knecht AK, Smith WC, Stachel SE, Economides AN, Stahl N, Yancopolous GD, Harland RM. 1993. Neural induction by the secreted polypeptide noggin. Science 262:713-718.

Liem KF Jr, Tremml G, Roelink H, Jessell TM. 1995. Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm. Cell 82: 969-979.

Lumsden A, Graham A. 1995. Neural patterning: a forward role for hedgehog. Curr Biol 5:1347-1350.

Lumsden A, Gulisano M. 1997. Neocortical neurons: where do they come from? Science 278:402-403.

Lumsden A, Krumlauf R. 1996. Patterning the vertebrate neuraxis. Science 274:1109-1115.

Marigo V, Davey RA, Zuo Y, Cunningham JM, Tabin CJ. 1996. Biochemical evidence that patched is the Hedgehog receptor. Nature 384:176-179.

Marshall H, Nonchev S, Sham MH, Muchamore I, Lumsden A, Krumlauf R. 1992. Retinoic acid alters hindbrain *Hox* code and induces transformation of rhombomeres. Nature 360:737-741.

McMahon AP, Bradley A. 1990. The *Wnt-1* (*int-1*) proto-oncogene is required for development of a large region of the mouse brain. Cell 62:1073-1085.

McMahon AP, Joyner AL, Bradley A, McMahon JA. 1992. The midbrain-hindbrain phenotype of *Wnt-1-/Wnt-1*-mice results from stepwise deletion of engrailed-expressing cells by 9.5 days postcoitum. Cell 69:581-595.

Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. 1980. Mutations affecting segment number and polarity in *Drosophila*. Nature 287:795-801.

O'Leary DD, Borngasser DJ, Fox K, Schlaggar BL. 1995. Plasticity in the development of neocortical areas. Ciba Found Symp 193:214-230.

Piccolo S, Sasai Y, Lu B, De Robertis EM. 1996. Dorsoventral patterning in Xenopus: inhibition of ventral signals by direct binding of chordin to BMP-4. Cell 86:589-598.

Porter JA, von Kessler DP, Ekker SC, Young KE, Lee JJ, Moses K, Beachy PA. 1995. The product of hedgehog autopro-

teolytic cleavage active in local and long-range signaling. Nature 374:363-366.

Porter JA, Young KE, Beachy PA. 1996. Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development. Science 274:255-259.

Roelink H, Porter JA, Chiang C, Tanabe Y, Chang DT, Beachy PA, Jesse11 TM. 1995. Floor plate and motor neuron induction by different concentrations of the amino-terminal cleavage product of sonic hedgehog autoproteolysis. Cell 81:445-455.

Roessler E, Belloni E, Gaudenz K, Jay P, Berta P, Scherer SW, Tsui LC, Muenke M. 1996. Mutations in the human *Sonic hedgehog* gene cause holoprosencephaly. Nat Genet 14:357-360.

Sasai Y. 1998. Identifying the missing links: genes that connect neural induction and primary neurogenesis in vertebrate embryos. Neurons 21:455-458.

Schlaggar BL, O'Leary DD. 1991. Potential of visual cortex to develop an array of functional units unique to somatosensory cortex. Science 252:1556-1560.

Spemann H, Mangold H. 1924. Über Induktion von Embryonalangen durch Implantation artfremder Organisatoren. Wilhelm Roux Arch Entwicklungsmech Org 100:599-638.

Stone DM, Hynes M, Armanini M, Swanson TA, Gu Q, Johnson RL, Scott MP, Pennica D, Goddard A, Phillips H, Noll M, Hooper JE, de Sauvage F, Rosenthal A. 1996. The tumour-suppressor gene *patched* encodes a candidate receptor for sonic hedgehog. Nature 384:129-134.

Studer M, Lumsden A, Ariza-McNaughton L, Bradley A, Krumlauf R. 1996. Altered segmental identity and abnormal migration of motor neurons in mice lacking *Hoxb-1*. Nature 384:630-634.

Studer M, Popperl H, Marshall H, Kuroiwa A, Krumlauf R. 1994. Role of a conserved retinoic acid response element in rhombomere restriction of *Hoxb-1*. Science 265:1728-1732.

Whitman M. 1998. Smads and early developmental signaling by the TGFbeta superfamily. Genes Dev 12:2445-2462.

Xu Q, Alldus G, Holder N, Wilkinson DG. 1995. Expression of truncated Sek-1 receptor tyrosine kinase disrupts the segmental restriction of gene expression in the *Xenopus* and zebrafish hindbrain. Development 121:4005-4016.

Zimmerman LB, De Jesus-Escobar JM, Harland RM. 1996. The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4. Cell 86:599-606.

54

Guía de los axones hacia sus objetivos

Señales moleculares específicas guían los axones hacia sus objetivos

Los axones alcanzan su destino tras una serie de pasos individuales

Los axones retinianos reaccionan a señales intermedias durante su trayecto hacia su objetivo

Los axones motores se dirigen a los músculos a través de los nervios periféricos

El ambiente que rodea las células proporciona un juego complejo de órdenes para el axón en vías de crecimiento

El cono de crecimiento es una estructura sensitivo-motora que reconoce señales orientativas y responde a ellas

Las señales que indican el camino que se debe seguir actúan de diversas maneras

Las integrinas de los conos de crecimiento interactúan con lamininas en la matriz extracelular

Las moléculas que intervienen en la adherencia intercelular también favorecen el crecimiento del axón

Las netrinas son factores quimiotácticos

Las efrinas y las semaforinas guían los conos de crecimiento mediante el aporte de señales inhibidoras

Factores solubles atraen algunos conos de crecimiento y repelen otros

Moléculas de diferentes familias actúan entre sí para guiar los axones a su destino

Resumen

EN LOS DOS CAPÍTULOS PRECEDENTES hemos examinado los mecanismos moleculares que aseguran la diferenciación de un número apropiado de diferentes tipos de células nerviosas en los momentos adecuados y los lugares correctos durante el desarrollo del sistema nervioso. Estos mecanismos no explican, sin embargo, la especificidad de las conexiones sinápticas funcionales evidentes en el sistema nervioso maduro. Muchas neuronas extienden sus axones a grandes distancias, de hasta varios metros en una jirafa, pasando de largo por miles de millones de posibles pero inapropiados destinos sinápticos, antes de terminar en el área correcta y de reconocer su propio objetivo. Las relaciones topológicas de las neuronas dentro de un circuito nervioso funcional son tan complejas que precisan un conjunto especial de mecanismos para desarrollarse de forma apropiada.

En esencia, esos mecanismos implican el reconocimiento de señales ambientales por parte de los axones en crecimiento. Las vías por las que crecen los axones proporcionan un gran número de diversas señales moleculares para guiarlos a sus destinos, y los axones poseen receptores muy específicos para reconocer e interpretar esas señales. Para ilustrar este proceso, describiremos en primer lugar las señales moleculares a lo largo de una vía bien estudiada, la que pone en conexión la retina con el cerebro. A continuación, analizaremos de qué forma los axones responden en esta vía a las señales que los guían. Después, describiremos algunas de las principales clases de moléculas que probablemente intervienen en las interacciones entre el axón en crecimiento y su entorno. Por último, examinaremos cómo las familias de moléculas orientadoras trabajan de forma conjunta para dirigir los axones a sus objetivos.

Señales moleculares específicas guían los axones hacia sus objetivos

Durante una gran parte del siglo XX se mantuvo un vivo debate entre los defensores de dos puntos de vista muy diferentes sobre la manera en que los axones llegan a su destino. La visión molecular del rastreo axonal se expuso por vez primera de manera clara a principios de ese siglo por el fisiólogo J. N. Langley (que fue también el primero en cartografiar el sistema nervioso autónomo). En con-

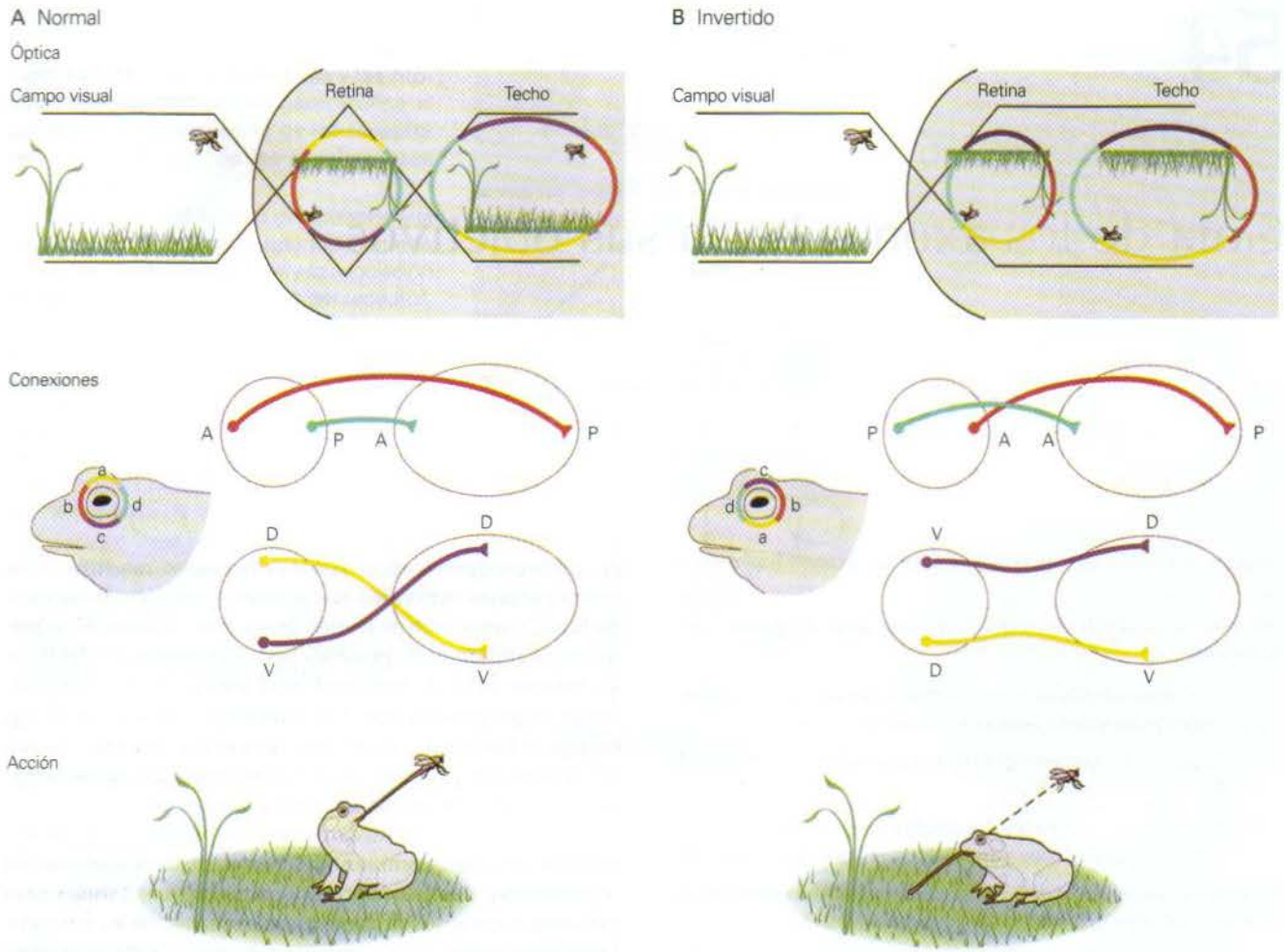


Figura 54-1. Los axones retinianos forman una representación topográfica de la retina en su terminación en el tectum óptico.

A. El cristalino proyecta una imagen invertida en la retina, y el nervio óptico transfiere esa imagen, invirtiéndola de nuevo, al techo óptico. Una disposición ordenada de los axones es la responsable del envío de la imagen de la retina al techo. Las neuronas de la parte anterior de la retina envían axones que terminan en el techo posterior, las de la parte posterior de la retina lo hacen al techo anterior, las de la parte dorsal al techo ventral y las de la parte ventral al techo dorsal. Como resultado de todo ello, el animal (en este caso, una rana) es capaz de un comportamiento preciso guiado visualmente (en este caso, atrapando una mosca para su cena).

B. Cuando el nervio óptico se regenera tras la rotación quirúrgica del ojo en su órbita, el comportamiento guiado por la vista está mal adaptado. Cuando se presenta una mosca por encima de su cabeza, la rana parece pensar que está debajo, y viceversa. La inversión de los reflejos refleja la reconexión de los axones retinianos a sus objetivos originales, pese a que esas conexiones ahora envían un mapa invertido del mundo al techo. **P,** posterior; **A,** anterior; **D,** dorsal; **V,** ventral.

traste con ello, algunos eminentes biólogos interesados en el estudio del desarrollo, sobre todo Paul Weiss, creían que los axones recibían sólo instrucciones generales sobre el camino que debían tomar, y que la mayor parte del crecimiento axonal era aleatorio. Weiss propuso que las conexiones apropiadas sobrevivían porque eran las únicas en las que el axón y su objetivo emparejaban sus patrones de actividad eléctrica.

En nuestra era molecular, las ideas de Weiss pueden parecer descabelladas. Sin embargo, en su época no dejaban de ser razonables. Se había observado que en los cultivos de tejidos los axones crecen preferentemente a lo largo de discontinuidades mecánicas (p. ej., a lo largo de arañazos en un cubreobjetos) y que los troncos nerviosos a menudo se forman a lo largo de soportes sólidos en los embriones (p. ej., de vasos sanguíneos o de cartílago). Parecía lógico, por lo tanto, que un sistema de guía mecánico, denominado *estereotropismo*, podría explicar la configuración axonal. Además, hoy día nos sentimos muy cómodos con la idea de que las señales eléctricas pueden utilizarse para cambiar la forma de fluir una corriente en un computador sin necesidad de volver a soldar las conexiones. De manera semejante, la experiencia puede fortalecer o debilitar conexiones nerviosas sin formación

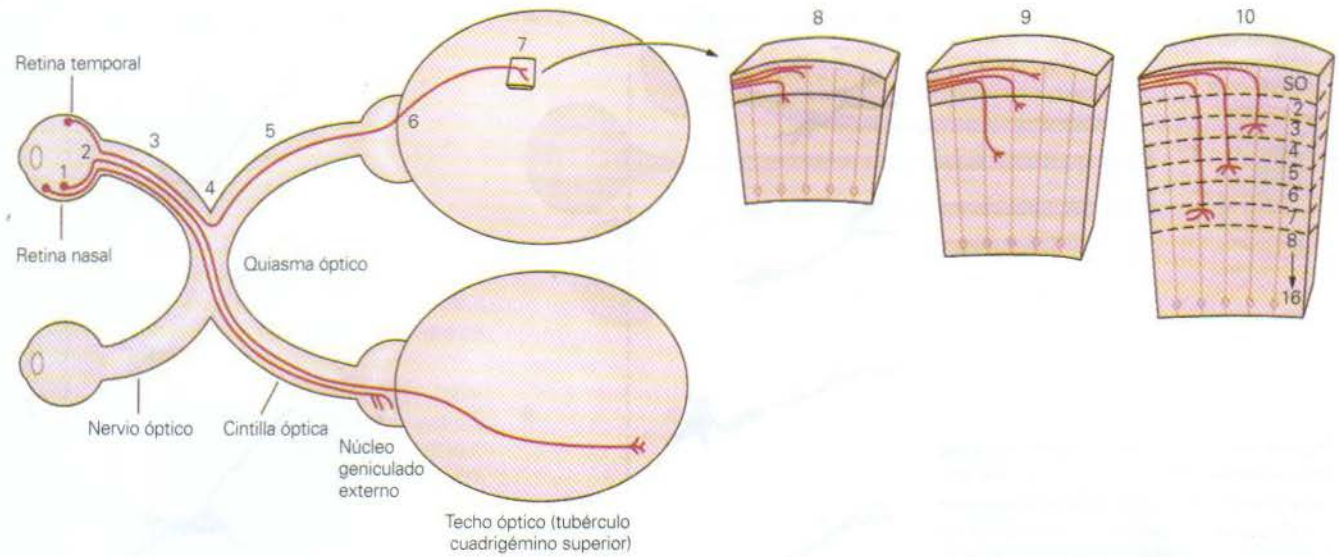


Figura 54-2. Los axones de las células del ganglio retiniano siguen una vía compleja al techo óptico. Se muestran tres axones. Uno de ellos surge de una neurona que lleva información de la mitad nasal de la retina; el axón cruza el quiasma óptico para alcanzar el techo óptico contralateral. Un segundo axón surge también de la hemirretina nasal y cruza el quiasma, pero termina en el cuerpo geniculado. Un tercer axón surge de la neurona con información procedente de la hemirretina temporal, se mantiene en el mismo lado en el quiasma y termina en el techo del mismo lado. Los números indican importantes pasos del trayecto axonal: **(1)** crecimiento dirigido hacia la unión del nervio óptico con la retina; **(2)** entrada en el nervio óptico; **(3)** avance a través de la cintilla óptica; **(4)** flexión para permanecer en el mismo lado o cruce al lado contralateral del quiasma óptico; **(5)** avance a través de la cintilla óptica; **(6)** entrada en el techo óptico o en el núcleo del cuerpo geniculado externo; **(7)** navegación a una posición apropiada, rostrocaudal o dorsoventral, en el tectum; **(8)** descenso desde la superficie tectal; **(9)** detención en la capa apropiada y formación de un arbol terminal rudimentario; y **(10)** refinamiento del árbol.

de nuevas vías axonales, como ocurre durante el aprendizaje. ¿Por qué no imaginar entonces que la actividad congruente, denominada *resonancia* por Weiss, establece las conexiones apropiadas? Hoy día, sin embargo, pocos científicos creen que la estereotaxia o la resonancia tienen importancia para el desarrollo embrionario. La clave para el triunfo del punto de vista molecular fue un experimento realizado a principios de los años cuarenta por Roger Sperry, quien, irónicamente, había sido discípulo de Weiss.

La información visual es transmitida del ojo al cerebro por axones de las células del ganglio retiniano (Capítulo 26). Estos axones forman un mapa ordenado del mundo en sus áreas diana, el cuerpo geniculado externo en el tálamo y el tubérculo cuadrigémino superior (o techo óptico) en el mesencéfalo (Fig. 54-1A). En los vertebrados inferiores, con los que trabajaba Sperry, el techo es el principal centro visual del cerebro. Los axones retinianos procedentes de la parte más nasal (anterior) de la retina se proyectan a la parte más temporal (posterior) del techo, los del borde temporal (posterior) de la retina lo hacen al margen rostral (anterior) del techo y los de cada posición nasotemporal intercalar lo hacen a un punto correspondiente a lo largo del eje rostrocaudal del techo. De igual forma, el eje dorsoventral de la retina está cartografiado en el eje mediolateral del techo (Fig. 54-1B). Si se corta el nervio óptico, el animal queda ciego. En los vertebrados inferiores, los axones retinianos cortados se regeneran hacia el techo, con lo que se restablece la visión. Pero éste no es el caso de los mamíferos (Capítulo 55).

Sperry realizó un sencillo y sorprendente experimento que aclaró el mecanismo por el cual se forman las proyecciones retinotectales. Seccionó el nervio óptico de una rana, pero hizo girar el ojo en su órbita 180° antes de permitir que se produjera la regeneración. Curiosamente, la rana mostró un comportamiento ordenado pero mal adaptado: cuando se le presentaba una mosca por encima de su cabeza, trataba de cogerla hacia abajo (Figura 54-1B). Más aún, nunca aprendió a corregir sus errores. Sperry sugirió, y más tarde probó, utilizando métodos anatómicos y fisiológicos, que los axones retinianos habían vuelto a sus objetivos tectales originales, aunque esas conexiones ahora ofrecían al cerebro una información espacial falsa, lo que se traducía en un comportamiento mal adaptado. La conclusión inevitable era que el reconocimiento axón-objetivo se basaba en el ajuste químico y no en la validación funcional de conexiones formadas de forma aleatoria. La idea de Sperry, a menudo conocida como *hipótesis de la quimioespecificidad*, indujo a la siguiente generación de neurobiólogos del desarrollo a iniciar una intensiva investigación de estas «moléculas de reconocimiento». Como veremos más adelante en este mismo capítulo, esta búsqueda ha comenzado a dar frutos.

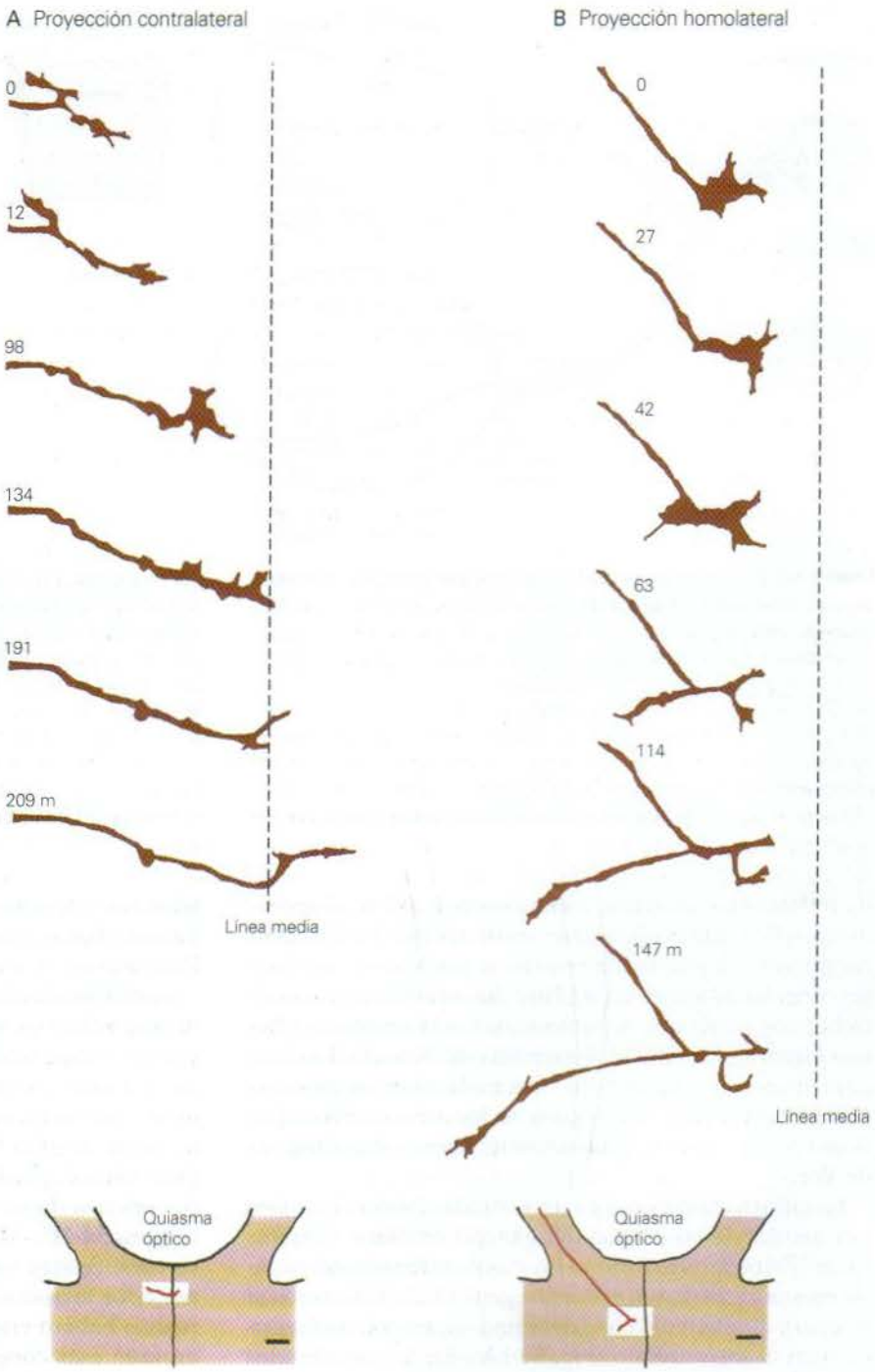


Figura 54-3. Las células ganglionares procedentes de las hemirretinas nasal y temporal eligen vías divergentes en el quiasma óptico. Los axones se marcaron aplicando un pigmento a la retina y después se visualizaron con un videomicroscopio con intervalos temporales. Los **números** indican el tiempo en minutos y las **líneas de puntos** muestran la posición del quiasma óptico. El axón de **A** surge de la hemirretina nasal y cruza el quiasma óptico. El de **B** surge de la hemirretina temporal y alcanza el quiasma, pero entonces vuelve hacia atrás para mantenerse en el mismo lado. (Según Godemont y cols., 1994.)

Sin embargo, antes de continuar es importante señalar que las ideas de Weiss no se han quedado anticuadas, ni mucho menos. De hecho, ahora sabemos que la actividad eléctrica en circuitos nerviosos puede desempeñar un papel decisivo en la estructuración de la conectividad. El punto de vista actual es que el ajuste molecular predomina durante el desarrollo embrionario y que la actividad (experiencia) modifica los circuitos una vez establecidos. En este capítulo nos centraremos en las señales moleculares que dirigen el establecimiento inicial de las conexiones nerviosas. En el Capítulo 56 examinaremos el papel de la actividad dirigida a las neuronas en las conexiones sinápticas de ajuste fino.

Los axones alcanzan su destino tras una serie de pasos individuales

Los axones retinianos reaccionan a señales intermedias durante su trayecto hacia su objetivo

El experimento de Sperry implicaba la existencia de señales orientadoras para el axón, pero no indicaba dónde estaban o cómo actuaban. Durante un tiempo, un punto de vista predominante era que el reconocimiento se producía sobre todo en el objetivo, y que bastaban sencillas fuerzas mecánicas o factores quimiotácticos de largo alcance para conseguir que los axones llegaran a la vecindad adecuada. Ahora sabemos, sin embargo, que los axones alcanzan objetivos distantes siguiendo una serie de pasos individuales y tomando decisiones con intervalos relativamente frecuentes durante su trayecto. Para ilustrar este punto crucial expondremos con mayor detalle el trayecto que sigue un axón retiniano en su camino hacia el techo óptico. Quizá de forma sorprendente podremos distinguir por lo menos 10 pasos en su viaje y por lo menos otros tantos puntos de decisión (Fig. 54-2).

La primera tarea del axón de una célula del ganglio retiniano consiste en abandonar la retina. Para ello, penetra en la capa de la fibra óptica y crece a lo largo de la lámina basal de la retina y el pie terminal de las células gliales. Su crecimiento está muy bien orientado desde el principio, lo que indica que los axones leen señales de dirección en su terreno. Una vez que han llegado a la parte central de la retina, los axones pasan bajo la influencia de elementos de atracción que emanan de la cabeza del nervio óptico, y de ese modo penetran en el tallo óptico. Una vez abandonada la retina, los axones siguen el nervio óptico hacia el cerebro. Los primeros axones que emprenden esta ruta siguen a las células del tallo óptico, que es el rudimento del tubo neural que conecta la retina al diencéfalo del que procede. Estos axones «pioneros» sirven después de guía a los siguientes, que pueden encontrar su camino siguiendo sencillamente a sus predecesores.

Aunque todos los axones retinianos siguen el mismo camino durante los tres primeros pasos de su viaje, en estadios posteriores toman decisiones divergentes. La divergencia de los axones resulta evidente en primer lugar en el quiasma óptico. Los axones que proceden de neuronas de la mitad nasal de cada retina cruzan el quiasma y se dirigen al lado opuesto (contralateral) del cerebro. En cambio, una fracción importante de axones procedentes de la mitad temporal de la retina giran antes de llegar al quiasma y se mantienen en una posición homolateral (véase la Fig. 54-2). Esta diferencia de comportamiento parece reflejar diferentes respuestas de los axones retinianos nasales y temporales a grupos especiales de células que están localizadas en la línea media del quiasma. Los axones de la parte nasal de la retina destinados a permanecer en el lado homolateral son inhibidos por esas células y por ello cambian de dirección.

Una vez pasado el quiasma óptico, todos los axones retinianos se reúnen para formar la cintilla óptica, que discurre a lo largo de la superficie ventral del diencéfalo. Sin embargo, subconjuntos de axones abandonan la cintilla en diferentes puntos. En la mayoría de los vertebrados, el techo del mesencéfalo, llamado *tubérculo cuadrigémino superior* en los mamíferos, es su destino principal, mientras que un pequeño número de axones se dirige al núcleo geniculado externo del tálamo. En los seres humanos, en cambio, la mayoría de los axones se dirigen al núcleo geniculado externo, si bien un número importante sigue alcanzando el tubérculo cuadrigémino y un número más pequeño se dirige al pulvinar y los núcleos pretectales. En cada caso, los axones retinianos tienen que abandonar la cintilla óptica en un lugar apropiado y penetrar en su campo diana. Luego, dentro de éste, cada uno de ellos se dirige a la subregión correspondiente. En el techo, como demostró Sperry, los axones retinianos forman un mapa topográfico preciso de la retina, y con ello del mundo visual, en la superficie tectal.

Una vez alcanzado su sitio topográficamente apropiado en el techo, los axones retinianos se encuentran en una capa de axones y prolongaciones gliales, pero aún no están en aposición directa con su pareja sináptica. Por lo tanto, son necesarios nuevos pasos orientadores adicionales. Para la última parte de su viaje, los axones giran y profundizan en el neuropilo tectal (véase la Fig. 54-2), descendiendo a lo largo de las células gliales radiales que, como su nombre indica, proporcionan un andamio para el crecimiento radial. Aunque la glía radial abarca todo el neuroepitelio, desde la superficie pial hasta la ventricular, cada axón retiniano mantiene sus terminales sinápticos en una sola capa. Además, incluso aunque las dendritas de muchas células postsinápticas se extienden a lo largo de múltiples capas y reciben sinapsis en toda su longitud, las sinapsis retinianas están restringidas a una pequeña fracción del árbol dendrítico. Este comportamiento implica la existencia de señales específicas de capa que detienen el crecimiento o desencadenan la arborización.

La formación de un árbol terminal no significa el fin del crecimiento del axón retiniano. El tamaño y la forma del árbol, y con ello el número y la distribución de las sinapsis que forma, están regulados por interacciones con los objetivos sinápticos y por los patrones de actividad neural en los circuitos que forman.

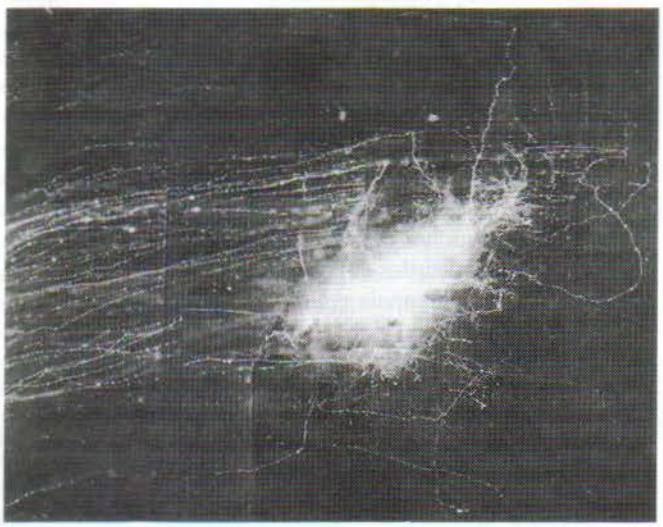
Numerosos métodos experimentales han conseguido localizar y caracterizar las estructuras que presentan señales de posición a los axones en crecimiento. Quizá el mejor de ellos sea la observación directa del desarrollo en marcha. Siguiendo axones vivos, por ejemplo, se ha visto que los conos de crecimiento de los axones retinianos nasales y temporales responden de forma diferente según se aproximan al quiasma óptico (Fig. 54-3). El análisis cuidadoso de estos comportamientos sugiere que hay células del quiasma que actúan como objetivos intermedios, rete-

Figura 54-4. Los axones en crecimiento corrigen su trayecto al llegar al dominio apropiado del techo óptico.

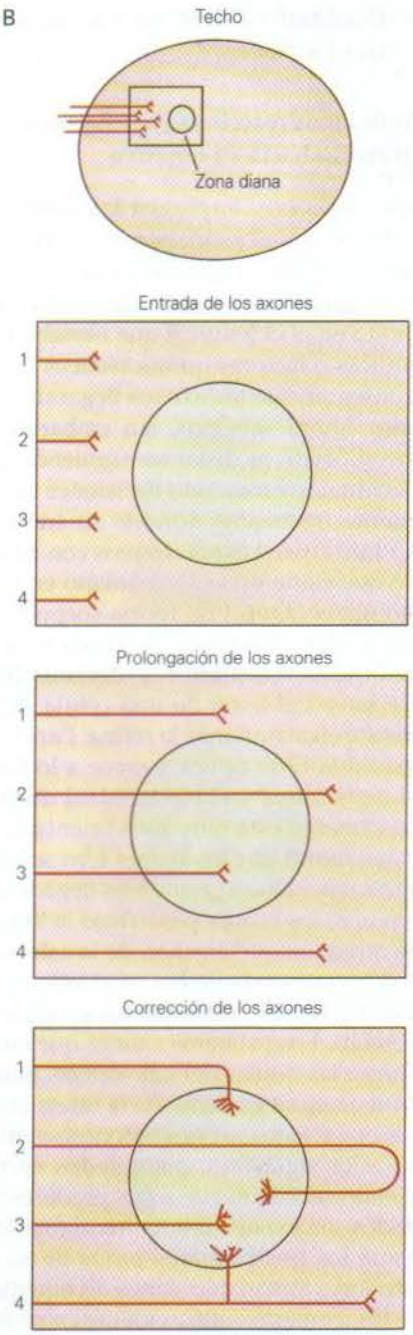
A. Superficie del techo óptico tras la aplicación de un pigmento fluorescente a una pequeña zona de la retina. Los axones procedentes de esa región marcada terminan y arborizan en un área restringida del techo. Pueden verse muchos axones creciendo a lo largo del techo hacia su lugar de terminación. Sin embargo, algunos parecen seguir inicialmente un camino inadecuado, para modificar después su trayecto. (Adaptado de Nakamura y O'Leary, 1989.)

B. Resumen de las vías seguidas por los axones retinianos. Aunque algunos axones se dirigen directamente a su zona de terminación y se detienen en ella **(3)**, son muchos más los que sobrepasan su objetivo y luego giran hacia atrás **(2)** o envían una rama colateral **(4)**. Aún hay otros que siguen un trayecto erróneo inicialmente, y luego giran, se desvían o envían ramas en la dirección adecuada **(1)**. Una vez llegados a la región correcta, todos ellos forman elaboradas arborizaciones definitivas. Estos patrones indican que la superficie del techo óptico tiene señales posicionales graduadas a las cuales responden los axones retinianos con sensibilidades también graduadas.

A



B



niendo o liberando señales a los axones retinianos para que continúen (crezcan al lado contrario) o se desvíen (permanezcan en el mismo lado). De hecho, se han identificado grupos especializados de neuronas y células de la glía en el quiasma óptico, y sus interacciones con los axones están siendo sometidas a una activa investigación.

El análisis de las trayectorias de los axones retinianos también proporciona pruebas de la existencia de señales dentro del techo. Casi todos los axones que surgen de una sola región de la retina forman árboles terminales en una sola región del techo. (Fig. 54-4A), como podía esperarse desde el trabajo de Sperry. Sin embargo, los axones siguen diferentes caminos para llegar a su destino. Algunos crecen directamente hasta su sitio de terminación; pero otros hacen diferentes «errores» aparentes, y luego cambian su trayecto o envían nuevas ramas (Figura 54-4B). Así, aunque la mayoría de los axones penetran en el techo en los puntos apropiados, los que no lo hacen aún tienen una oportunidad de cambiar su dirección y llegar a sus objetivos adecuados. Estas correcciones implican la existencia de señales posicionales en el techo. Como estudiaremos más adelante en este mismo capítulo, se han

descubierto unas moléculas con esas propiedades, las efrinas.

Experimentos microquirúrgicos con embriones también han sido útiles para identificar las señales posicionales para los axones en crecimiento. Por ejemplo, si se rota 90° la zona de tubo neural entre el quiasma y el techo antes de que los axones lleguen a él, éstos mantienen pese a todo una relación adecuada con las células epiteliales, aunque esto haga que tengan que evitar el techo (Fig. 54-5). Este resultado sugiere que el neuroepitelio diencefálico lleva marcadores de posición o polaridad que guían a los axones en desarrollo.

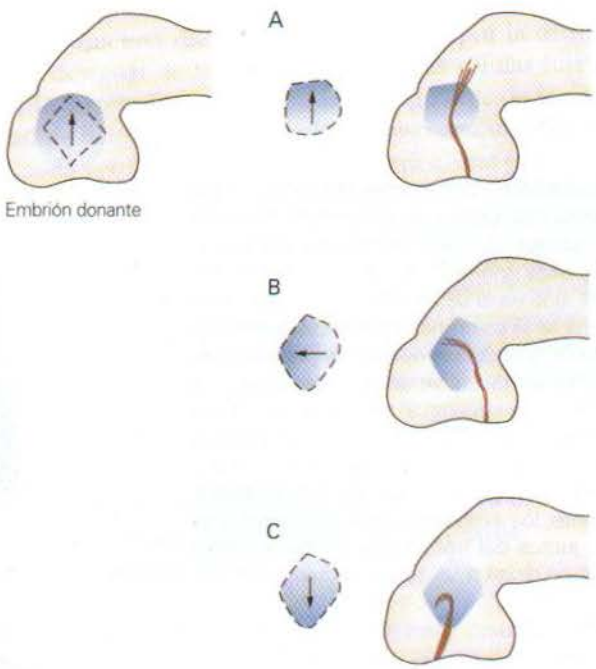


Figura 54-5. Señales locales del neuroepitelio dirigen la formación de la cintilla óptica. Se escindieron fragmentos de neuroepitelio de la cintilla óptica embrionaria en un renacuajo donante **(izquierda)** y se trasplantaron a otro receptor en el mismo estadio de desarrollo y en la posición correspondiente **(derecha)**. Los injertos se colocaron según orientaciones diferentes en el receptor. Los axones retinianos fueron etiquetados antes de que alcanzaran el quiasma óptico y visualizados una vez que ya habían cruzado el quiasma y formado las cintillas ópticas. Los injertos se colocaron en el receptor en la orientación original **(A)**, o con una rotación de 90° **(B)** o de 180° **(C)** en dirección contraria a las agujas del reloj. En cada caso, los axones crecieron hacia la parte del injerto que se encontraba originalmente en posición caudal (que aparece **sombreada**). (Según Harris, 1989.)

Los axones motores se dirigen a los músculos a través de los nervios periféricos

Ya hemos visto que los axones retinianos alcanzan objetivos distantes siguiendo pasos individuales. Otros axones utilizan estrategias similares, pero las señales a las que siguen, haces axónicos, epitelios, objetivos intermedios, etc., están dispuestas de formas diferentes. Para ilustrar esta cuestión nos ocuparemos brevemente de la vía seguida por los axones motores en su camino hacia los músculos esqueléticos.

Las neuronas motoras que inervan un músculo están amontonadas en una *agrupación motora* en la médula espinal. Las agrupaciones motoras están dispuestas en columnas rostrocaudales, según el tipo de músculo inervado (p. ej., extensor, flexor, axial). Los trayectos desde las neuronas motoras hasta los músculos están bien precisados desde el principio. Como la distancia desde la médula espinal es grande, incluso en embriones muy jóvenes, esta precisión ya al principio del crecimiento de los axones no puede ser el resultado de un método de prueba y error. En vez de ello, los axones motores, al igual que los retinianos, son dirigidos a lo largo de su trayecto hasta su destino.

Algunos de los pasos que toman los axones motores para llegar hasta los músculos de las extremidades se han resumido en la Figura 54-6. En primer lugar, los axones motores abandonan la médula espinal en toda su longitud, pero se reúnen en raíces ventrales segmentarias por barreras presentes dentro de los somitas. En segundo lugar, los axones se reordenan en los plexos, algo semejante a las rotondas en la convergencia de las carreteras. Así, los axones destinados a los músculos dorsales o ventrales están ya reunidos en nervios separados cuando llegan a la base de la extremidad. En tercer lugar, los axones discurren por grandes nervios a lo largo de la extremidad, evitando los cartílagos y la piel. En cuarto lugar, los axones destinados a un músculo en particular se juntan y abandonan los grandes nervios en puntos determinados para penetrar en su músculo de destino. Por último, los axones abandonan el nervio intramuscular para establecer una sinapsis con fibras musculares individuales. Así, pues, los axones motores, al igual que los retinianos, son dirigidos a sus lugares de destino siguiendo una serie de pasos sucesivos.

El ambiente que rodea las células proporciona un juego complejo de órdenes para el axón en vías de crecimiento

Las opciones que se presentan a un axón en desarrollo son limitadas: puede crecer, girar o detenerse. Sin embargo, el medio celular del axón en crecimiento puede conseguir que el nervio haga todo esto dentro de una coreografía muy sutil. Algunas de las estrategias que se han desarrollado para guiar a los axones han sido expuestas en la Figura 54-7.

Un importante problema que se debe resolver es el de la distancia. En algunos casos, los primeros axones alcanzan su objetivo cuando el embrión es muy pequeño y la distancia a salvar es corta. Estos axones, a veces conocidos como «pioneros», responden a señales moleculares embebidas en las células o en la matriz extracelular a lo largo de su camino. Los primeros axones que salen de la retina pueden pertenecer a esta clase. Los axones que

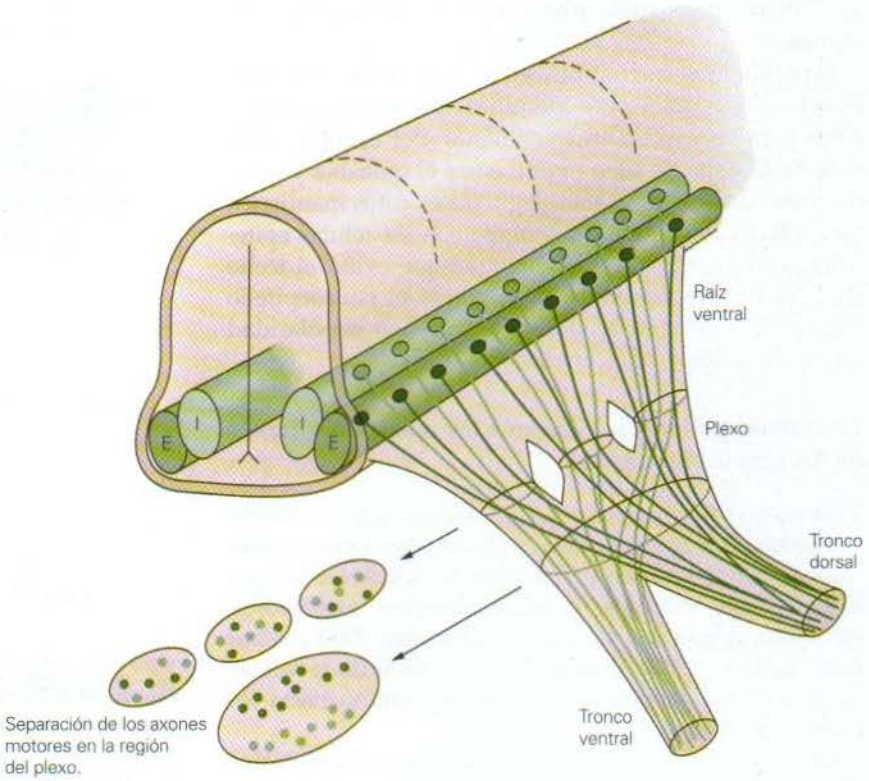


Figura 54-6. Los axones motores toman varias decisiones en su camino hacia los músculos. Los dos campos **verdes** indican neuronas motoras de dos diferentes grupos, uno en la parte interna y otro en la externa de la columna motora. Los axones de ambos grupos se mezclan al juntarse para formar las raíces ventrales y penetrar en el plexo, y se separan al salir de éste: los procedentes del grupo motor interno pasan al tronco ventral y los del grupo externo al dorsal en la base de la extremidad. Posteriormente, los axones de cada grupo motor salen juntos del tronco para formar el nervio que se dirige a un solo músculo.

surgen posteriormente, cuando las distancias son mayores y los obstáculos más numerosos, pueden llegar a su destino siguiendo a los primeros.

Los axones pueden también dividir su crecimiento a largas distancias en cortos segmentos individuales, que reconocen y responden a objetivos intermedios a lo largo de su trayecto hasta su destino final. Algunos objetivos intermedios son especialmente útiles en los puntos de «decisión», donde los axones divergen, como el quiasma óptico o el plexo de las extremidades.

Otra solución al problema de la larga distancia consiste en que el axón navegue a lo largo de unos gradientes. En algunos trayectos hay gradientes de moléculas en la superficie molecular, como los del techo; en otros, moléculas solubles liberadas por una fuente determinada forman gradientes que provocan respuestas semejantes a las de la quimiotaxis.

Aunque las primeras señales de guía axonal que se reconocieron fueron las positivas, o estimuladoras del crecimiento, actualmente es evidente que también existen numerosas señales negativas (inhibidoras). Las señales negativas pueden rechazar axones que avanzan hacia ellas, hacerles que giren o evitar que penetren en un territorio equivocado. En conjunto, las combinaciones de señales positivas y negativas ejercen un control más preciso sobre la dirección del axón en crecimiento de lo que cualquiera de ellas podría conseguir por sí sola.

Otra manera de ejercer un control de dirección fino consiste en una combinación de señales de corto y largo alcance. Las primeras son moléculas incluidas en membranas celulares o en la matriz extracelular; estas moléculas proporcionan una guía por contacto cuya precisión está por debajo de una micra. Las señales de largo alcance son moléculas solubles que se difunden desde las células productoras y que pueden atraer o repeler los axones a distancia, si bien con una precisión algo menor. Juntas, las señales de corto y largo alcance permiten a los axones evitar los obstáculos que se les presentan y llegar a su destino (Fig. 54-7).

El cono de crecimiento es una estructura sensitivo-motora que reconoce señales orientativas y responde a ellas

Los axones en elongación terminan en una protuberancia conocida como *cono de crecimiento*. En la década de los noventa del siglo XIX, Santiago Ramón y Cajal, el más grande de todos los neurobiólogos del desarrollo, propuso que el cono de crecimiento sería el responsable de la búsqueda del camino por parte del axón. Razonando a partir de una única base de imágenes estáticas, él consideraba que estaba «... dotado de una gran sensibilidad química, rápidos movimientos ameboides y una cierta fuerza motora, gracias a lo cual es capaz de avanzar y superar los obstáculos que encuentra en su camino... hasta que llega a su destino». Numerosos estudios realizados en los decenios siguientes han demostrado que Ra-

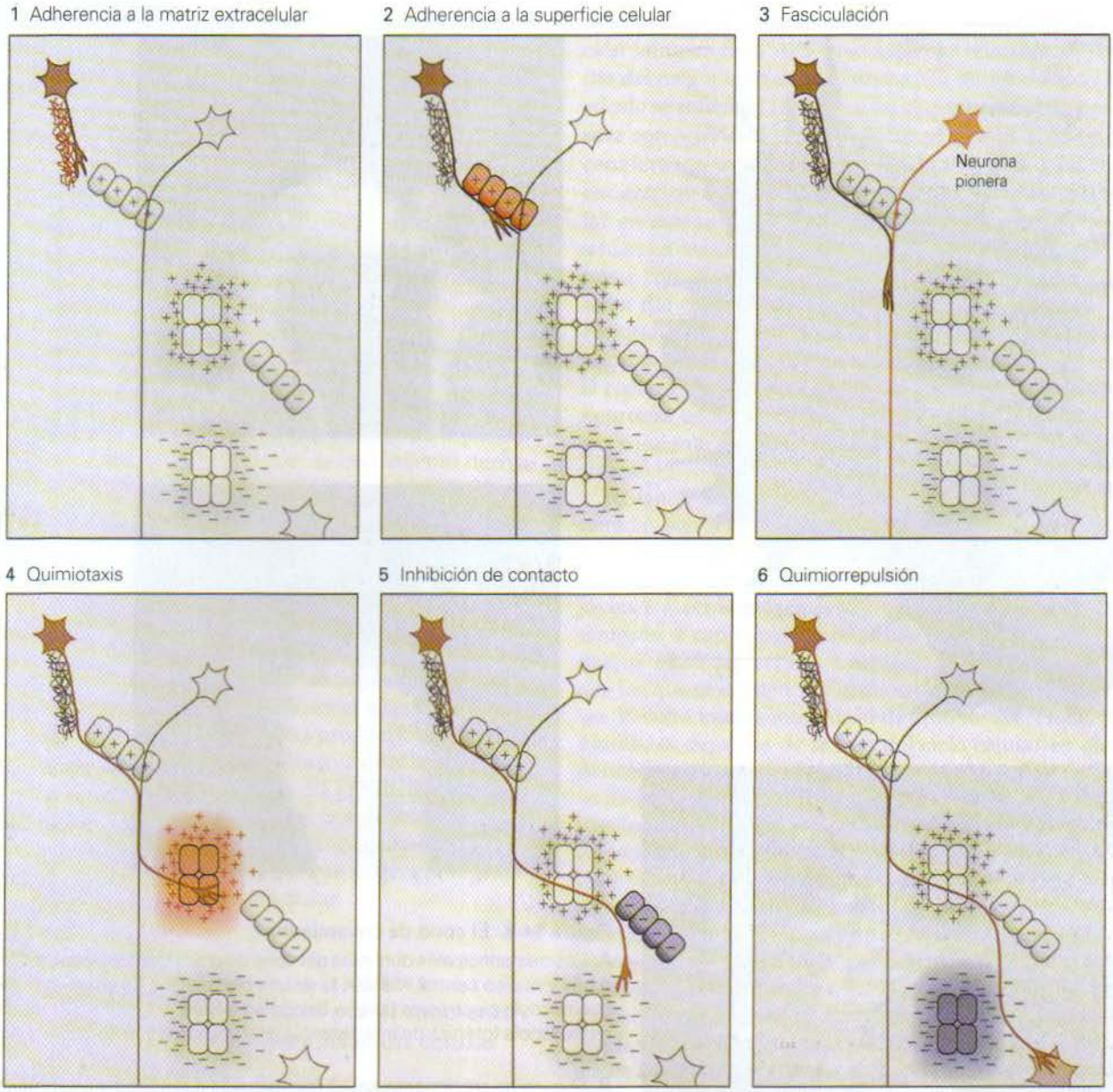


Figura 54-7. Los conos de crecimiento encuentran diversas señales orientativas en su avance hacia las sinapsis correspondientes. Los diagramas muestran algunos de ellos dispuestos en un único trayecto hipotético. **(1)** El axón interactúa con moléculas de la matriz extracelular que favorecen su crecimiento en su camino hacia la sinapsis correspondiente. **(2)** Moléculas de adherencia situadas en la superficie de las células neuroepiteliales estimulan el crecimiento axonal. **(3)** El axón encuentra otro axón y forma un fascículo con él. **(4)** Molécula quimiotáctica soluble que dirige al axón. **(5)** Un objetivo intermedio posee una señal repelente en su superficie que obliga a desviarse al axón. **(6)** Una molécula inhibidora soluble desvía la trayectoria del axón a la derecha. Por último, una vez establecido contacto con su sinapsis, el cono de crecimiento detiene su avance y comienza a formar un árbol terminal.

món y Cajal tenía razón. El cono de crecimiento es tanto una estructura sensitiva que recibe señales orientativas del ambiente como una estructura motora cuya actividad determina la prolongación del axón.

Cajal también tenía en cuenta «fuerzas misteriosas que preceden a la aparición de esos procesos... favorecen su crecimiento y ramificación... y finalmente establecen esos besos protoplásmicos... que parecen constituir el éxtasis final de una épica historia de amor». En términos más modernos y más prosaicos, afirmamos que el cono de crecimiento guía al axón convirtiendo las señales positivas y negativas en órdenes que regulan el citoesqueleto y de esta forma determinan el trayecto y la rapidez del crecimiento del axón.

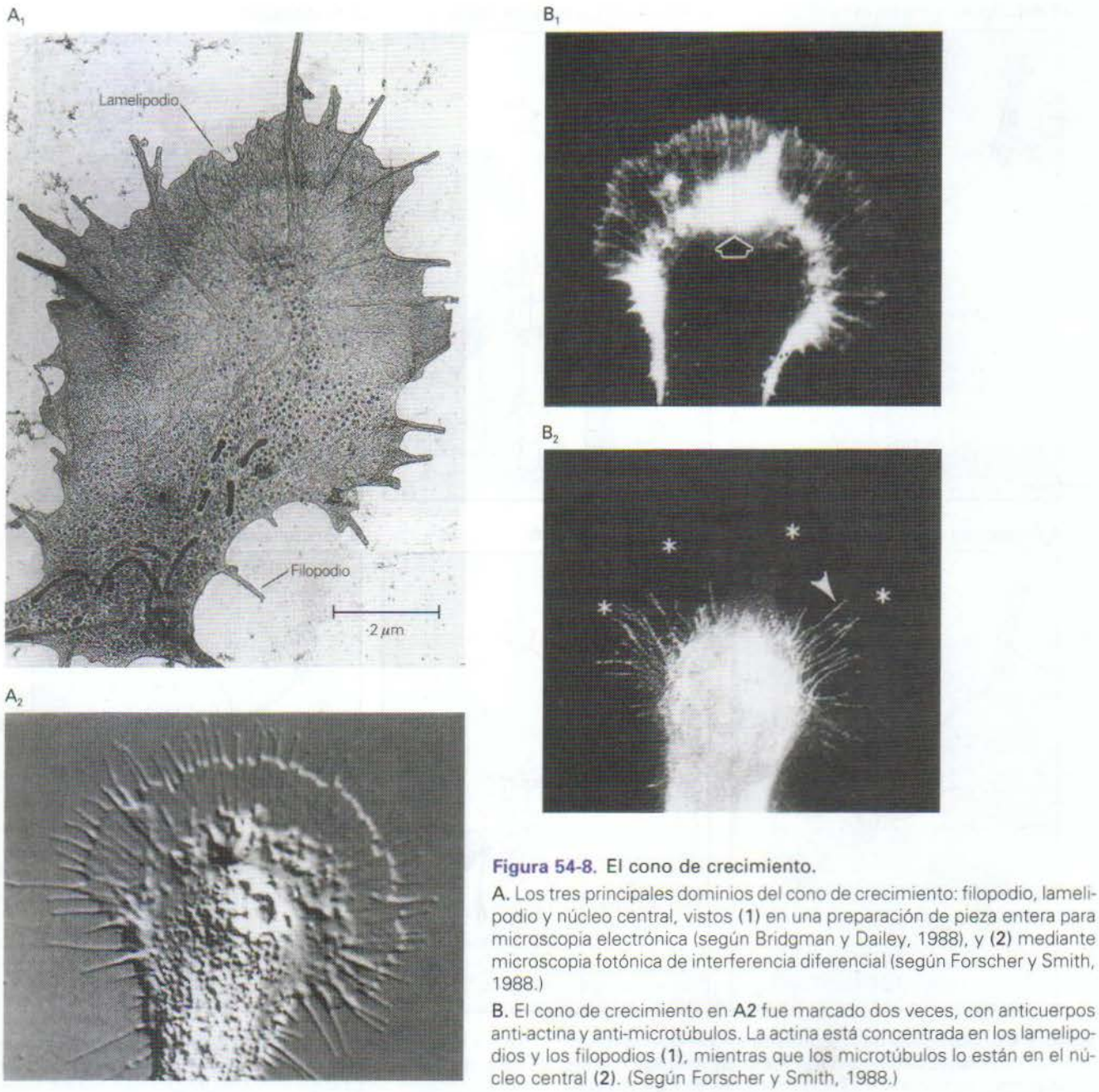


Figura 54-8. El cono de crecimiento.

A. Los tres principales dominios del cono de crecimiento: filopodio, lamelipodio y núcleo central, vistos **(1)** en una preparación de pieza entera para microscopia electrónica (según Bridgman y Dailey, 1988), y **(2)** mediante microscopia fotónica de interferencia diferencial (según Forscher y Smith, 1988.)

B. El cono de crecimiento en **A2** fue marcado dos veces, con anticuerpos anti-actina y anti-microtúbulos. La actina está concentrada en los lamelipodios y los filopodios **(1)**, mientras que los microtúbulos lo están en el núcleo central **(2)**. (Según Forscher y Smith, 1988.)

Los conos de crecimiento tienen tres regiones principales. El núcleo central es rico en microtúbulos, mitocondrias y otras organelas. Del cuerpo proliferan largas y delgadas extensiones conocidas como *filopodios*. Entre los filopodios están los lamelopodios, que son también móviles y dan al cono de crecimiento su característico aspecto erizado (Fig. 54-8A).

La capacidad sensitiva del cono de crecimiento depende en gran parte de sus filopodios. Estas estructuras en forma de cilindro, ricas en actina y con una membrana limitadora, son muy móviles. Sus membranas poseen receptores para las moléculas que sirven como señales de dirección para el axón. La longitud de los filopodios (decenas de micras en algunos casos) les permite tantear el terreno mucho antes que el núcleo central, sus rápidos movimientos les permite hacer un inventario detallado del ambiente y su flexibilidad les permite navegar a través de células y de otros obstáculos.

Cuando los receptores de los filopodios encuentran señales en el medio ambiente, el cono de crecimiento es estimulado para avanzar, retraerse o girar. Varios motores con actina, miosina y componentes de la membrana impulsan estas reacciones (Fig. 54-9A) y la contribución de cada motor molecular al avance del cono de creci-

jeros. Los segundos mensajeros afectan a su vez a la organización del citoesqueleto, y regulan de esa manera la dirección y la velocidad a la que se mueve el cono de crecimiento.

Un segundo mensajero importante es el calcio. La movilidad del cono de crecimiento es óptima con una concentración específica de calcio, el llamado *punto de posición*. La activación de receptores en los filopodios puede provocar cambios de la concentración del calcio en ambas direcciones, y afectar así a la organización del citoesqueleto y la movilidad reguladora. Además, la activación local de los filopodios a un lado del cono de crecimiento puede crear un gradiente de concentración del calcio a través del cono de crecimiento, probable base para la aparición de cambios en la dirección del crecimiento. El calcio no es con toda seguridad el único enlace entre el receptor y las moléculas motoras; otros son los nucleótidos cíclicos. Todos estos mensajeros regulan la actividad de una plétora de proteincinasas, proteinfosfatasas y GTPasas de la familia rho. Por último, estas señales moleculares se integran en el cono de crecimiento para guiar al axón en una dirección específica.

Las señales que indican el camino que se debe seguir actúan de diversas maneras

No constituirá ninguna sorpresa saber que los numerosos efectos del medio embrionario que rodea el axón en crecimiento están mediados por cientos de especies moleculares. Aunque estas moléculas poseen diversas estructuras y aunque cada una de ellas produce toda una constelación de efectos, es útil agruparlas según su efecto primario y su localización subcelular. En primer lugar, y de la forma más general, las señales orientativas actúan favoreciendo o inhibiendo el crecimiento del axón. En segundo lugar, los conos de crecimiento encuentran algunas moléculas en la superficie de las células, otras en la matriz extracelular y otras más en forma soluble. En la práctica, todas estas categorías se difuminan entre sí. Por ejemplo, algunas moléculas favorecen el crecimiento de algunos axones, pero inhiben el de otros. De igual forma, algunas moléculas existen como isoformas ligadas a membrana o solubles. Sin embargo, utilizamos esta sencilla división para clasificar algunas de las claves ambientales y algunos de los receptores del cono de crecimiento que intervienen en la conducción de los axones a sus objetivos.

Las integrinas de los conos de crecimiento interactúan con lamininas en la matriz extracelular

Tanto en los vertebrados como en los invertebrados, muchos axones periféricos crecen a través de tejido conjuntivo o a lo largo de láminas basales. Al principio se pensaba que estos patrones se debían a la prolongación preferente a través de canales o a lo largo de superficies duras. Sencillos estudios del crecimiento axonal *in vitro* fueron decisivos para revisar este punto de vista. Por ejemplo, cuando se cultivaba a las neuronas en sustratos configurados (por ejemplo, bandas de una sustancia en alternancia con parches de otra), los axones se extendían de preferencia a lo largo de las vías con la sustancia más adherente, incluso si la menos adherente era perfectamente capaz de soportar el crecimiento del axón por sí misma (Fig. 54-10A). Ahora sabemos que las preferencias axonales guardan una relación sólo imperfecta con la capacidad de adherencia, pero el concepto principal se mantiene: los axones en crecimiento reconocen diferencias moleculares entre los sustratos por los que crecen, y estas distinciones pueden regular la dirección y la velocidad de su crecimiento.

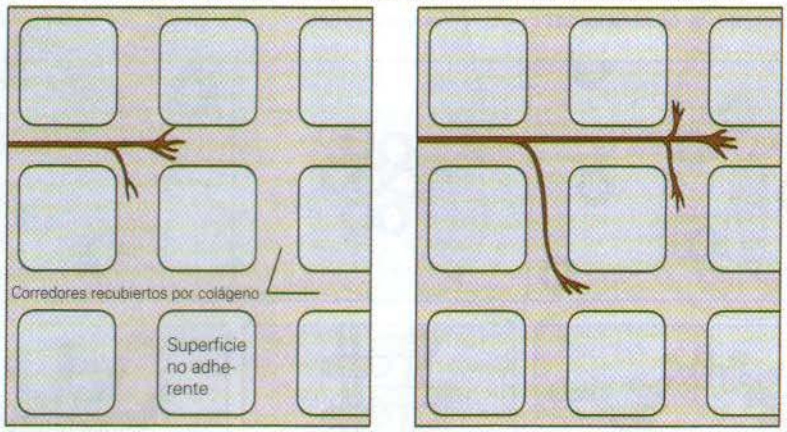
Esos estudios utilizaban sustratos recubiertos de moléculas derivadas de la matriz extracelular y hacían pensar que el crecimiento axonal *in vivo* también está promovido por esas moléculas. Actualmente se han identificado ya numerosas sustancias capaces de favorecer el crecimiento in vitro, incluidas el colágeno, la fibronectina y algunos proteoglucanos. Tienen, sin embargo, una importancia particular las lamininas heterotriméricas, que son componentes importantes de todas las láminas basales tanto en vertebrados como en invertebrados. Hasta el momento se han aislado 14 trímeros, cada uno de ellos con una distribución propia. Esta diversidad permite a todas las láminas basales compartir una estructura común y sin embargo presentar distintas señales dependientes de su posición o su estadio para hacer avanzar a axones o a otras células con las que interactúan.

¿Cómo reconocen los axones las moléculas que favorecen su crecimiento en la matriz extracelular? Se han aislado diversas proteínas que se unen a la matriz en las células nerviosas, pero los principales receptores de señalización parecen ser las integrinas. Se trata de heterodímeros, extraídos de un conjunto de por lo menos 16 cadenas α y 8 β. En general, todas las células del cuerpo llevan por lo menos una integrina, y algunas expresan varias. Cada dímero reconoce un conjunto diferente de ligandos; por ejemplo, $\alpha 1\beta 1$ se une a colágenos y lamininas, $\alpha 4\beta 1$ a fibronectina, etc. Hay por lo menos 7 heterodímeros diferentes de integrina que se unen a lamininas, pero difieren en las isoformas de ésta que prefieren y en los dominios que reconocen (véase la Figura 54-10B). Juntos, los múltiples integrinas y componentes de la matriz proporcionan la capacidad para una considerable finura y especificidad en las interacciones de los conos de crecimiento con la matriz extracelular.

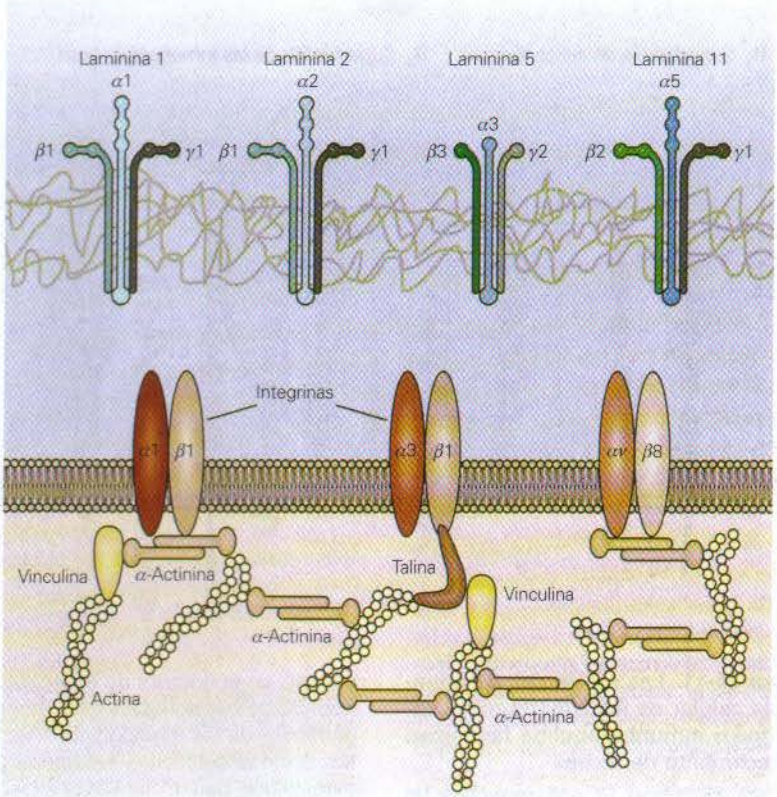
Moléculas que intervienen en la adherencia intercelular también favorecen el crecimiento del axón

Los primeros estudios de células disociadas mostraron que éstas se acumulan de forma selectiva, lo que dio origen a la idea de que el agrupamiento celular *in vivo* sería el resultado de interacciones de adherencia selectiva entre membranas adyacentes (Fig. 54-11A). Los análi-

A Extensión del cono de crecimiento sobre un componente matricial extracelular



B Las lamininas de las láminas basales interactúan con integrinas en los conos de crecimiento



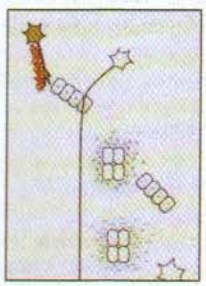
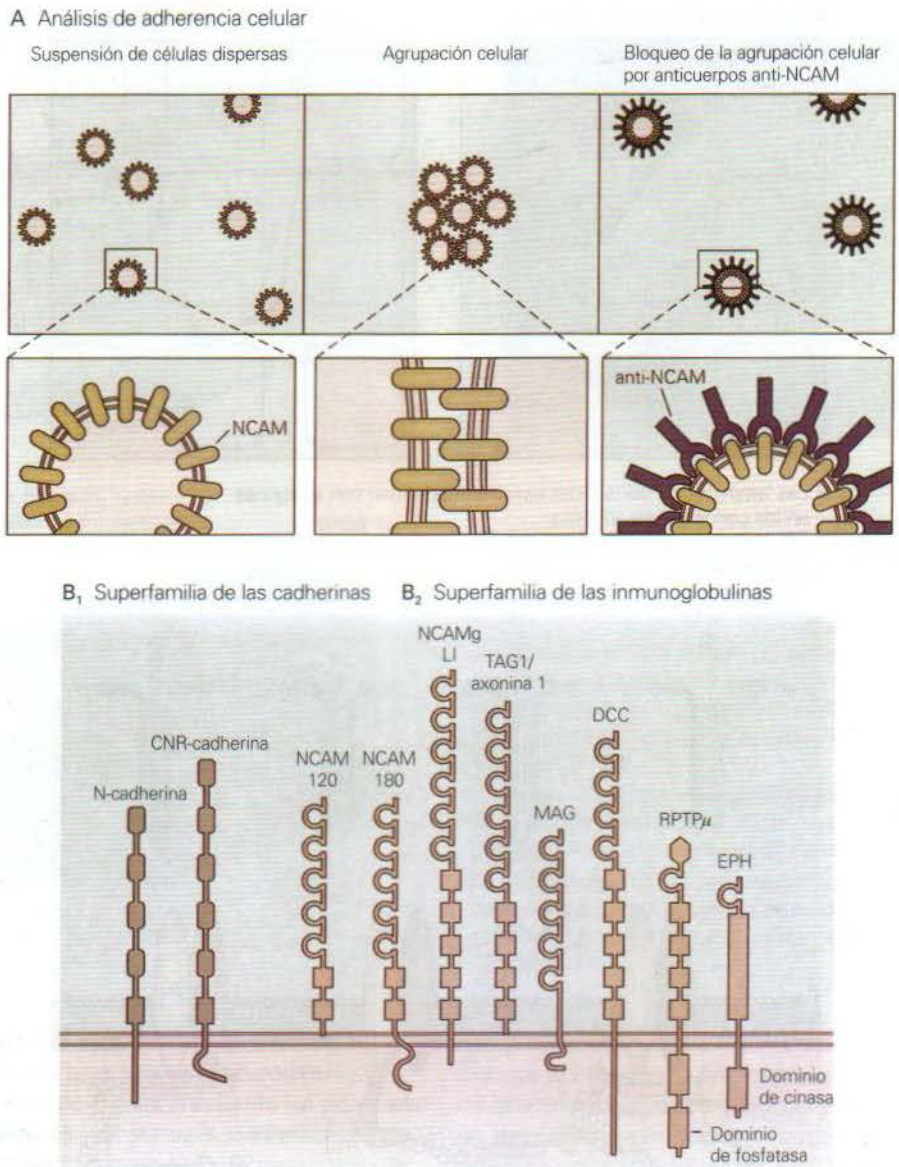


Figura 54-10. Las moléculas de la matriz extracelular favorecen el crecimiento del axón.

A. Diagrama de dos fotogramas de una película con intervalos temporales de neuronas cultivadas sobre un sustrato configurado en el que corredores recubiertos de colágeno están separados por zonas recubiertas con un metal inerte. Los conos de crecimiento sólo se extienden por la superficie recubierta de colágeno. (Según Letourneau, 1975.)

B. Las lamininas son componentes principales de las láminas basales y son en gran parte las responsables de la capacidad de la matriz extracelular para facilitar el crecimiento del axón. Las lamininas son heterotrímeros cruciformes relacionados con subunidades α, β y γ, procedentes de una familia de por lo menos 5 genes α, 4 β y 3 γ. El diagrama muestra sólo 4 de los 11 trímeros que han sido aislados: la laminina 1 es un componente de muchas matrices tumorales, la 2 está presente en células de Schwann y fibras musculares, la 5 es abundante en la membrana basal de la piel y la 11 se encuentra en la unión neuromuscular. Las integrinas son proteínas de unión de la matriz en las células nerviosas. Se trata de heterodímeros de subunidades α y β. El diagrama muestra sólo 3 de por lo menos 7 diferentes dímeros que reconocen lamininas. Las integrinas difieren de las lamininas (y de otras moléculas de la matriz) con las que interactúan. El dominio intracelular de las integrinas se une a componentes citoesqueléticos como α-actinina y talina. Estas interacciones acoplan la adherencia entre membrana y matriz a las configuraciones citoesqueléticas precisas para que avance el cono de crecimiento.



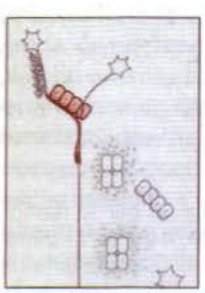


Figura 54-11. Las moléculas de adherencia celular de las superfamilias cadherina e inmunoglobulina favorecen el crecimiento del axón.

A. Para identificar NCAM se utilizó un método de adherencia celular. Las neuronas (u otras células) se agrupaban cuando se agitaba suavemente. Los anticuerpos anti-superficie celular bloquean la agrupación si son dirigidos a las moléculas de adherencia responsables de aquélla. Los anticuerpos con esta propiedad pueden ser utilizados a continuación como reactivos para aislar moléculas de adherencia.

B. Estructura de algunas moléculas de adherencia celular. Las cadherinas clásicas (aquí se muestra la N-cadherina) tienen segmentos extracelulares que enlazan calcio y un dominio intracelular que enlaza cateninas y de esta forma se une al citoesqueleto. Otras moléculas relacionadas con la cadherina (protocadherinas y receptores neuronales relacionados con las cadherinas [CNR]) difieren en el número de segmentos extracelulares y en la estructura de sus dominios citoplásmicos. Los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas tienen segmentos semejantes a inmunoglobulina enlazados por disulfuro en el dominio extracelular, pero el número y la disposición de estos segmentos varía entre los diferentes miembros. Por ejemplo, algunas moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas se unen al citoesqueleto, como las cadherinas, mientras que otros tienen actividades catalíticas de fosfatasa o cinasa. Algunos genes, como el NCAM, codifican incluso diversas proteínas con diferentes sitios de unión a la membrana, generados por división alternativa. Por último, los efectos de diferentes moléculas de esa superfamilia sobre las neuronas también varían. Por ejemplo, NCAM y L1 favorecen el crecimiento de los axones, MAG a veces inhibe ese crecimiento, y DCC y EPH sirven como receptores para netrinas y efrinas. Se han identificado aproximadamente 100 moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas en el sistema nervioso; en este diagrama no se incluye más que una pequeña muestra de ellas.

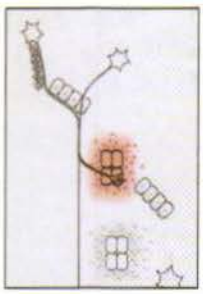
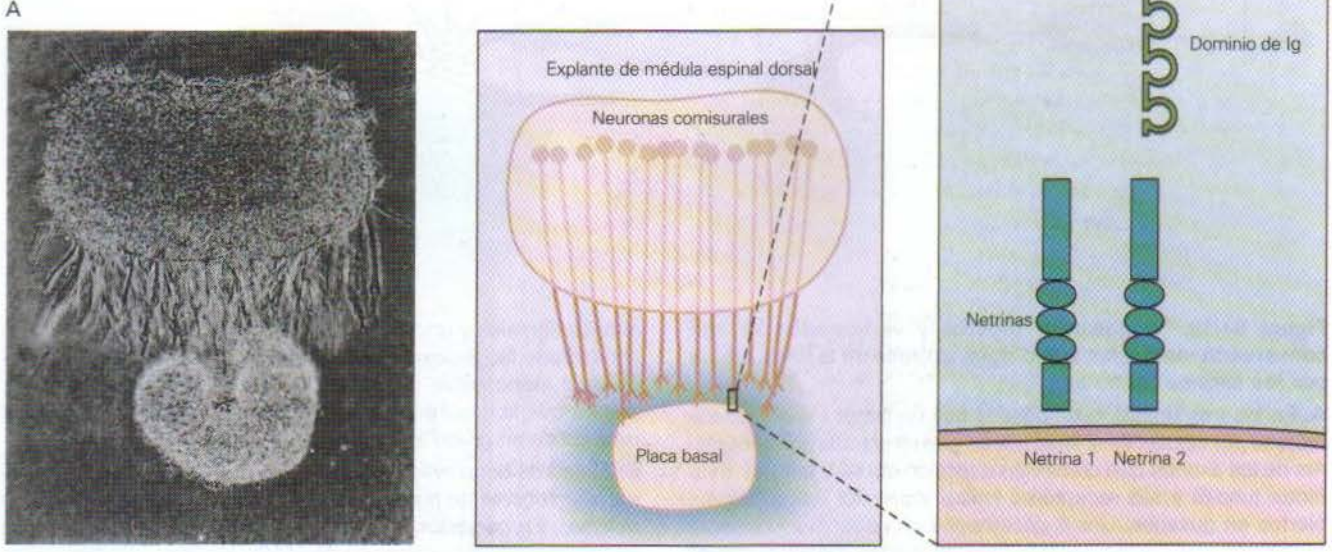


Figura 54-12. Las netrinas y sus receptores intervienen en las respuestas quimiotrópicas de las neuronas a dianas intermedias.

A. La placa basal, que es un objetivo intermedio de los axones de la comisura espinal, ejerce un efecto de tropismo sobre los axones de aquélla en este explante de médula espinal. (Según Tessier-Lavigne y cols., 1988.)

B. Las netrinas son las responsables del tropismo de la placa basal. En los vertebrados se ha reconocido la existencia de dos genes de netrina, *netrina 1* y *netrina 2*. Sus terminales N se parecen a los de las subunidades γ de la laminina, pero sus terminales C son exclusivos de ellas. Las netrinas actúan sobre dos conjuntos de receptores en la membrana del cono de crecimiento: la familia DCC/neogenina y la familia unc-5H. Ambas son miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas (véase la Fig. 54-11) e interactúan a través de sus dominios citoplásmicos.



sis posteriores demostraron que las interacciones de adherencia celular están mediadas por dos conjuntos de componentes de unión, de los que uno precisa iones de calcio y el otro no. Esta distinción es fundamental, y actualmente se piensa que los dos tipos de adherencia están mediados de forma predominante por dos familias de moléculas transmembranosas, la cadherina y la molécula de adherencia semejante a la inmunoglobulina, que son las responsables de la adherencia con dependencia y con independencia de calcio, respectivamente. Los miembros de ambas familias no sólo sirven para unir las células entre sí, sino también como promotores de corto alcance del crecimiento del axón.

La cadherinas son un grupo de por lo menos 100 glucoproteínas que abarcan toda la membrana y están relacionadas entre sí. Los dominios extracelulares de las cadherinas prototípicas son cinco segmentos relacionados, cada uno de ellos con cerca de 100 aminoácidos, que fijan es calcio (véase la Fig. 54-11B). En todo el organismo hay células que expresan cadherinas. Uno de los primeros miembros de la familia que se aislaron, la N-cadherina, abunda en el sistema nervioso, pero las neuronas expresan otras muchas cadherinas más. Las situadas sobre membranas adyacentes interactúan para formar enlaces adhesivos. Cada cadherina prefiere enlazarse con otra de su clase para establecer interacciones homófilas. Debido a esta preferencia, que es muy notable pero no absoluta, las cadherinas son capaces de promover de forma selectiva la adherencia de subconjuntos de células embrionarias. También hay grupos de proteínas relacionadas de forma más distante, denominadas protocadherinas y receptores neuronales relacionados con la cadherina, de los que hay docenas. Estas proteínas expanden el ámbito de las interacciones específicas mediadas por moléculas de tipo cadherina.

La superfamilia de las inmunoglobulinas puede que sea aún mayor y más diversa que la de las cadherinas. Su dominio extracelular incluye uno o más segmentos característicos, cada uno de ellos con unos 100 aminoácidos. La estructura de estos segmentos está dominada por puentes disulfuro que forman un patrón regular. Este patrón fue identificado en primer lugar en las inmunoglobulinas formadas por los linfocitos, lo que explica el nombre de la familia. Los miembros de ésta difieren en el

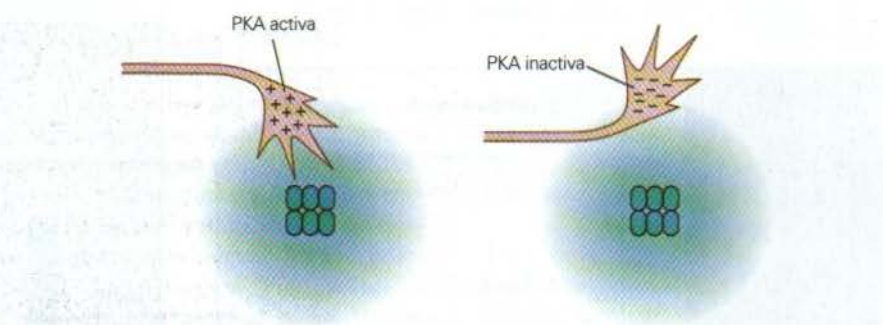


Figura 54-13. En gusanos, moscas y vertebrados se han conservado moléculas que dirigen el cruce de la línea media por los axones centrales.

A. En los tres grupos taxonómicos hay un factor específico secretado por células de la línea media que interactúa con receptores de los axones que crecen en dirección dorsal y ventral. Este factor (unc-6) y sus receptores (unc-5 y unc-40) fueron descubiertos en gusanos. Unc-5 desempeña un papel predominante en axones que crecen separándose de la línea media, y unc-40 es el responsable del crecimiento hacia la línea media. En moscas y en vertebrados se han encontrado factores homólogos de línea media (netrinas) y receptores deshilachados o DCC en axones dorsales y unc-5h en los ventrales). Por lo tanto, se han conservado filogénicamente componentes esenciales de la maquinaria responsable de la guía circunferencial de los axones, pese a que la arquitectura del sistema nervioso varía de forma rotunda de un grupo a otro.

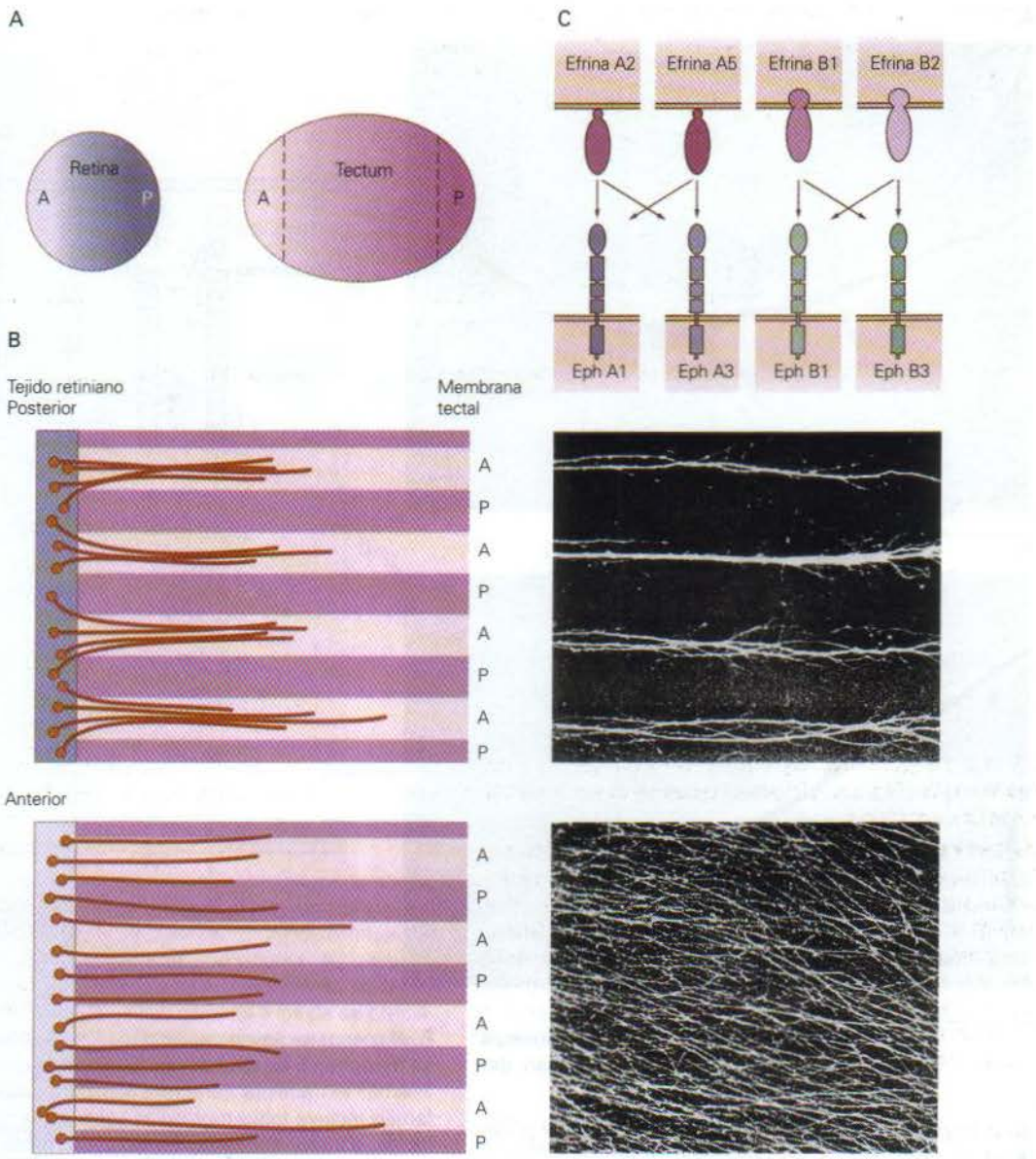
B. El estado de activación de proteína cinasa A (PKA) en los conos de crecimiento puede alterar la respuesta a un gradiente de netrinas. En condiciones de actividad PKA, como en presencia de una elevada concentración de AMPc, los conos de crecimiento son atraídos, mientras que en condiciones de inactivación de PKA son repelidos. (Adaptado de Ming y cols., 1997.)

número de segmentos de inmunoglobulina que comportan y en el número y tipo de otros dominios en los que están intercalados (véase la Fig. 54-11B). Al igual que las cadherinas, muchos miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas se unen a otros de su propia clase; sin embargo, también hay muchos que interactúan con los de otra familia o incluso con ligandos no relacionados con ellos. El primer miembro de esta familia que fue identificado, y que también es el que está mejor caracterizado, es la molécula de adherencia de la célula nerviosa (NCAM).

Las cadherinas y las moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas no intervienen en la adherencia simplemente «pegando» las células entre sí. La adherencia es débil si se eliminan las partes intracelulares de la proteína, lo que indica que la adherencia inicial desencadena una reacción citoplásmica que la fortalece. El dominio citoplásmico es similar en todas las cadherinas y parece enlazar un conjunto de proteínas, denominadas cateninas, que interactúan con los elementos citoesqueléticos y afectan a su organización. Algunas moléculas tienen dominios intracelulares con actividades catalíticas, en particular la proteína tirosinfosfatasa o la tirosincinasa. En cualquier caso, la capacidad de cualquier molécula de cada familia para favorecer el crecimiento del axón depende de una forma decisiva de la llamada señalización fuera-dentro, por la cual el enlace o la agregación de moléculas de adherencia tiene efectos diferentes dentro de la célula. Aunque muchas de estas moléculas se descubrieron mediante análisis de adherencia, y por ello se les llama moléculas de adherencia, podría ser más exacto pensar en ellas como en moléculas de señalización activadas por receptores de membrana.

Las netrinas son factores quimiotácticos

Los factores del crecimiento solubles operan por lo menos de dos maneras diferentes para promover el crecimiento de los axones. Uno de los mecanismos facilita la



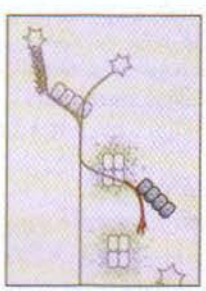
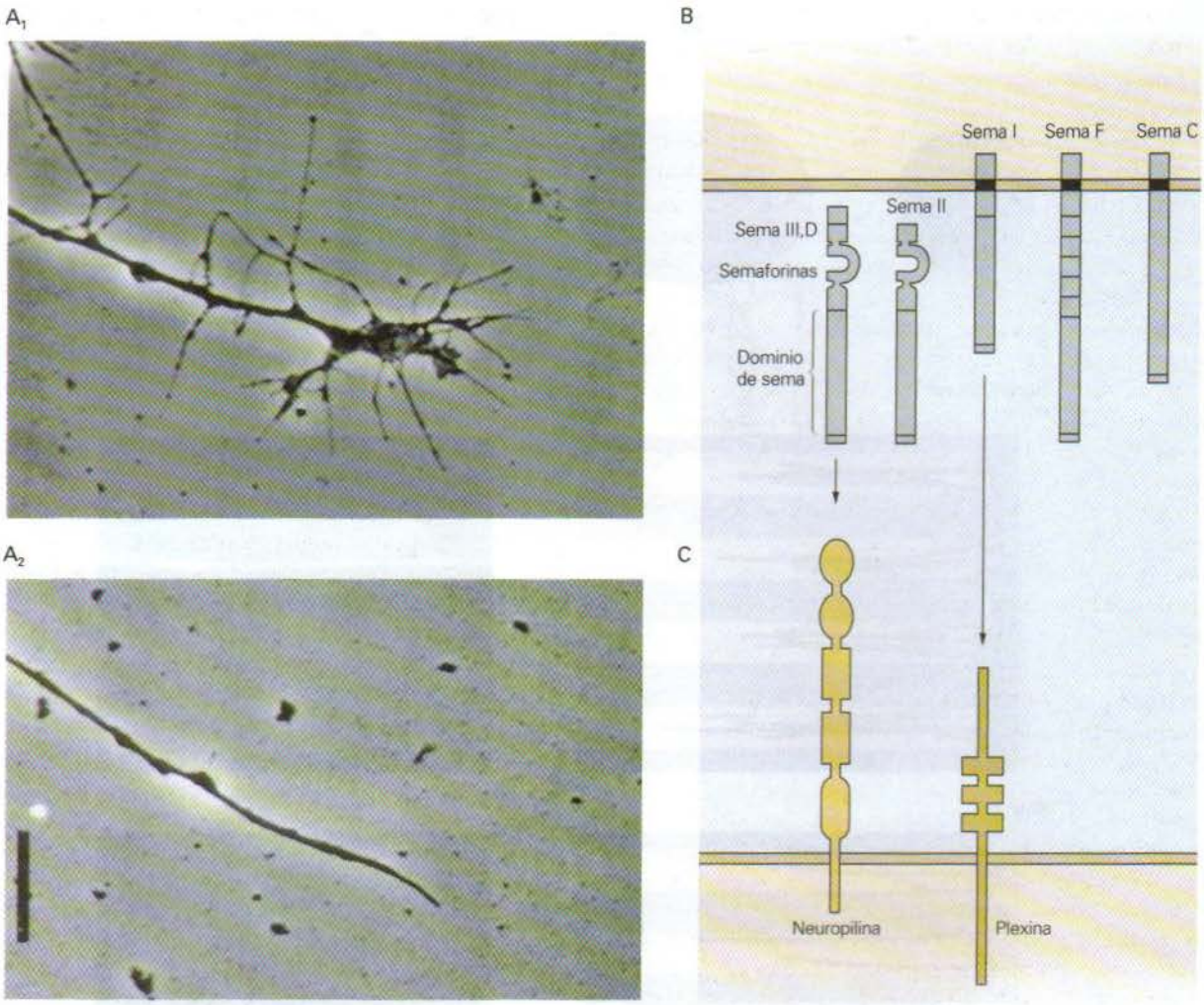


Figura 54-14. La unión de efrinas a eph-cinasas interviene en una señal inhibidora que guía a los axones en vías de desarrollo.

A. Se prepararon por separado las membranas anterior y posterior del techo óptico y se las colocó en bandas alternadas.

B. Los axones de los explantes de la retina posterior (temporal) crecen de forma selectiva en las membranas anteriores, y de esta forma muestran la misma preferencia que *in vivo*. En cambio, los axones de la retina anterior (nasal) crecen tanto en las membranas anteriores como en las posteriores. El crecimiento preferente de los axones en las membranas anteriores se debe a la presencia de una señal inhibidora en las posteriores. (Según Walter y cols., 1987.)

C. Las eph-cinasas y sus ligandos, denominados efrinas, son las responsables de por lo menos algunas interacciones inhibidoras demostradas en el experimento descrito en A. En los conos de crecimiento hay cinasas cuya activación genera una señal inhibidora que reorienta el crecimiento en una nueva dirección. Las efrinas son ligandos que están presentes en células tectales y que también están distribuidos ampliamente por todo el sistema nervioso, así como en tejidos no nerviosos. Tanto las cinasas como los ligandos forman dos subfamilias. Las moléculas de efrina A son proteínas enlazadas a glucosil fosfatidil inositol (GPI), y se unen preferentemente a las eph A-cinasas, mientras que las moléculas de efrina B son proteínas que abarcan toda la membrana y se enlazan de preferencia a las eph B-cinasas.



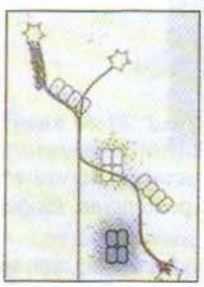


Figura 54-15. La unión de semaforinas y neuropilinas provoca el colapso del cono de crecimiento.

A. Análisis de colapso del cono de crecimiento utilizado para aislar la semaforina colapsina 1. Se fotografió en vivo el cono de crecimiento **(1)** y después se aplicó localmente un extracto cerebral. Los filopodios y los lamelipodios del cono de crecimiento se colapsaron en los 10 minutos siguientes **(2)**, pero se recuperaron de nuevo durante la hora siguiente. Si se aplicaba colapsina a un solo lado del cono de crecimiento, los filopodios se colapsaban localmente, y el cono de crecimiento giraba. (Adaptado de Raper y Kapfhammer, 1992.)

B. Al menos se llevan ya identificadas 15 semaforinas, de las que se muestran 5 en este dibujo. Todas ellas comparten un dominio «sema» extracelular característico, pero difieren en lo demás. La familia incluye tanto moléculas ligadas a la membrana como solubles, e interviene tanto dentro como fuera del sistema nervioso.

C. Moléculas de adherencia celular denominadas neuropilinas se unen a la clase semaforina III de las proteínas y forman parte del complejo receptor de semaforina. Una clase distinta de receptores, las plexinas, se unen a la clase de proteínas semaforina I.

supervivencia de la neurona y supone el aumento de su capacidad para enviar axones en direcciones determinadas por otros factores. Las neurotrofinas son unos factores tróficos fundamentales (véase el Capítulo 53).

El otro mecanismo es la quimiotaxis, por la cual el axón crece arriba o abajo del gradiente de concentración de un factor quimiotrópico y es dirigido de esa forma en una dirección particular. Este mecanismo recibe el nombre de tropismo. Algunas moléculas pueden actuar como factores tanto trópicos como tróficos. En el experimento, los axones pueden reconocer fuentes localizadas de la neurotrofina, que es un factor de crecimiento del nervio, y crecer hacia ellas. Sin embargo, *in vivo* aún no se han encontrado verdaderos ejemplos de factores tróficos que también actúen como factores trópicos. En cambio, la búsqueda directa de sustancias de quimiotaxis neuronal posi-

bilitó el aislamiento de dos glucoproteínas, las netrinas, que están relacionadas entre sí, pero no con factores tróficos conocidos. Estas proteínas secretadas son peculiares, pero incluyen secuencias que recuerdan la porción terminal N de las subunidades γ de la laminina (Fig. 54-12).

La clonación de los genes de netrina ha revelado una considerable semejanza de ellos con el producto de *unc-6*, un gen ya conocido como regulador de la guía axonal en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. De otros dos genes de *C. elegans*, *unc-5* y *unc-40*, ya se sabía que codificaban receptores para *unc-6*, lo que implicaba que los receptores de netrina de los vertebrados estarían relacionados con *unc-5* y *unc-40*. En cuanto se clonaron los genes *unc-5* y *unc-40* del gusano, sus ortólogos de los mamíferos se aislaron rápidamente. Las proteínas unc-5H son homólogas de *unc-5*, y *DCC* y *neurogenina* lo son de *unc-40* (véase la Fig. 54-12C). Estos receptores son miembros de dos subclases de la superfamilia de las inmunoglobulinas. Tanto la función como la estructura de las netrinas y de sus receptores se han conservado sumamente bien a lo largo de la evolución (Fig. 54-13).

Las efrinas y las semaforinas guían los conos de crecimiento mediante el aporte de señales inhibidoras

Los primeros indicios de que los conos de crecimiento son guiados tanto por señales inhibidoras como promotoras del crecimiento se obtuvieron con los estudios de topografía retinotectal. Friedrich Bonhoeffer y colaboradores pusieron a punto un elegante bioanálisis en el que se colocaban explantes de partes definidas de la retina sobre un sustrato de fragmentos de la membrana tectal. Los fragmentos de membrana eran tomados de partes anteroposteriores bien definidas del techo y dispuestos en bandas alternadas. Los axones de la retina temporal (posterior) crecían preferentemente sobre membranas del techo anterior, mostrando una preferencia que recordaba la que mostraban *in vivo* (Fig. 54-14A). Resultaba llamativo que el tratamiento con calor de las membranas anteriores, del que podría esperarse que inactivara las sustancias favorecedoras del crecimiento, tenía escaso efecto sobre el crecimiento del axón en el experimento con bandas, mientras que el tratamiento de las membranas posteriores determinaba un crecimiento aleatorio. La preferencia de los axones por las membranas anteriores refleja, pues, la presencia de material inhibidor en las membranas posteriores en vez de una concentración de sustancias de atracción o adherencia en las anteriores.

Utilizando este experimento con bandas, Bonhoeffer y colaboradores aislaron una guía inhibidora presente en las membranas del techo posterior, pero no del anterior. Lo llamaron señal de repulsión de la guía axonal o RAGS. De forma independiente, varios grupos de biólogos moleculares identificaron una gran clase de tirosincinasas receptoras, ahora conocidas como *eph cinasas*, y una gran familia de ligandos asociados a la membrana y similar a aquélla, ahora conocidos como *efrinas* (véase la Fig. 54-14B). Estas dos líneas de investigación convergieron cuando la clonación molecular reveló que RAGS es igual a efrina A5. Las eph cinasas y las efrinas parcen servir de igual forma en numerosas funciones de tejidos tanto nerviosos como no nerviosos. En el sistema nervioso en desarrollo, estas proteínas forman un importante grupo de ligandos y receptores de inhibición.

Para aislar otras moléculas inhibidoras, capaces de detener el crecimiento de los conos de crecimiento o bien de colapsarlo y hacerlo crecer después en una nueva dirección, se utilizó un tipo de bioanálisis diferente. Esta estrategia llevó al aislamiento de colapsina 1, que es el primer miembro en los mamíferos de una familia de moléculas inhibidoras conocidas ahora como *semaforinas* (Fig. 54-15A). Actualmente se conoce la existencia de 15 semaforinas, por lo menos (Fig. 54-15B). Cada una de ellas tiene una distribución única y afecta a distintos tipos de neuronas, y muchas están presentes y activas en tejidos no neurales. Los receptores esenciales de las semaforinas son unas moléculas de la superfamilia de las inmunoglobulinas conocidas como *neuropilinas* y una familia de proteínas, llamadas *plexinas*, que muestran algunos aspectos estructurales de las mismas semaforinas (Fig. 54-15C).

Hay factores solubles que atraen algunos conos de crecimiento y repelen otros

Los axones son dirigidos por guías de largo alcance, tanto de inhibición como de atracción, sobre todo factores quimiotácticos negativos de los que huye el axón. Dos grupos de moléculas que proporcionan esas señales inhibidoras son las semaforinas y las netrinas, que ya hemos encontrado como guías inhibidoras asociadas a la célula y como guías solubles de atracción, respectivamente. Algunas semaforinas están unidas a la membrana y actúan a corta distancia, pero otras son secretadas en forma soluble y pueden servir como quimiorrepelentes. Quizá lo más sorprendente es que las mismas netrinas que atraen algunos axones pueden inhibir otros *in vitro* (Fig. 54-16A). La respuesta particular de un cono de crecimiento a las netrinas puede reflejar el complemento de receptores de ésta que aquél posee: DCC o neogenina parecen mediar en las respuestas de atracción, mientras que los homólogos de unc-40 pueden convertir las respuestas de atracción en otras de repulsión. Además, las alteraciones de los niveles de mensajeros intracelulares, como AMP cíclico, pueden intercambiar las respuestas de atracción y repulsión (Fig. 54-13B). Por último, algunos neurotransmisores pueden detener el avance del cono de crecimiento, lo que hace surgir la posibilidad de que la transmisión sináptica en una vía pudiera ejercer un efecto inhibidor sobre la formación de otra vía.

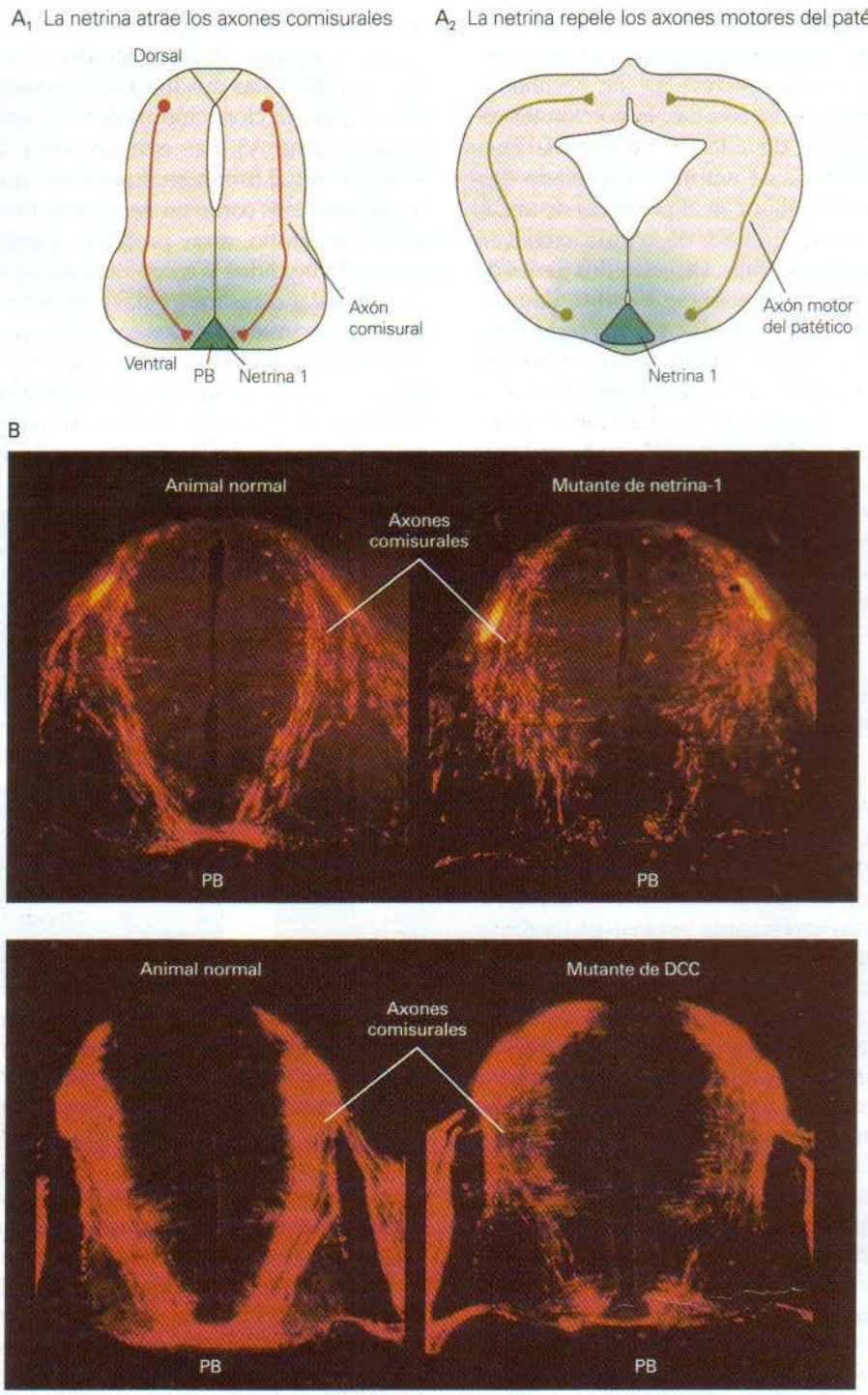


Figura 54-16. La netrina 1 actúa como un elemento de atracción para algunas clases de axones en desarrollo, pero de repulsión para otros.

A1. Los axones comisurales de la médula espinal son atraídos por netrinas secretadas por la placa basal (PB). **2.** Los axones de las neuronas motoras del patético en el tronco encefálico son repelidas por esa misma señal. Esta repulsión puede contribuir a la inyección dorsal de neuronas motoras del patético, algo inhabitual para neuronas motoras.

B. Las trayectorias de los axones comisurales están perturbadas en ratones mutantes que carecen de netrina 1 (**parte superior;** según Serafini y cols., 1996) o su receptor, DCC (**parte inferior;** Fazeli y cols., 1997). En cambio, las neuronas motoras del patético tienen trayectorias normales en ratones que carecen de netrina 1 o de DCC, lo que indica que hay otros factores implicados en su rechazo.

Moléculas de diferentes familias actúan entre sí para guiar los axones a su destino

Hasta el momento hemos visto que hay numerosas señales orientativas a lo largo del trayecto que sigue cualquier axón en particular, que el cono de crecimiento puede resolver numerosas señales y que hay varias grandes familias de moléculas implicadas en la transmisión y la recepción de esas señales. La tarea de asignar moléculas específicas a pasos específicos es intimidatoria, y la tarea de comprender cómo actúan juntas múltiples guías para conseguir que un axón llegue a su destino supone un reto aún mayor. Sin embargo, la convergencia reciente de estudios *in vitro* e *in vivo* ha comenzado a proporcionarnos un conocimiento real de esta cuestión fundamental. Para ilustrar este hecho, volveremos al fenómeno de la cartografía retinotópica.

El original experimento quirúrgico y funcional de Sperry proporcionó pruebas indirectas pero muy firmes de que los axones retinianos y los componentes de su trayecto contienen señales específicas que facilitan la dirección de aquéllos, dependiendo de su posición, a las regiones apropiadas del techo (véase la Fig. 54-1). Estudios fisiológicos y anatómicos posteriores proporcionaron pruebas evidentes del ajuste de los axones a células diana específicas. Resultó evidente que los axones de la retina alcanzan el techo óptico siguiendo una serie de pasos, cada uno de ellos controlado de forma diferente (véase la Fig. 54-2) y todos ellos decisivos para el establecimiento de un mapa topográfico. Se ha implicado en estos procesos tanto a las integrinas como las cadherinas.

Además, el análisis de los axones retinianos en crecimiento dentro del techo sugería con claridad que había gradientes de moléculas de guía presentes dentro del mismo techo (véase la Fig. 54-4). Mediante el experimento con bandas, Bonhoeffer y colaboradores mostraron que las membranas de las células tectales poseen moléculas que inhiben el crecimiento hacia fuera de los axones (véase la Fig. 54-14). La concentración de la influencia inhibidora variaba con la posición tectal, y la sensibilidad axonal lo hacía con la posición retiniana. El experimento con bandas se convirtió pues en un instrumento decisivo tanto para purificar factores activos como para probar presuntos factores aislados inicialmente de otras fuentes. Ambos métodos han coincidido en el reconocimiento de dos ligandos unidos con la membrana de las tirosincinasas del receptor, la efrina A2 y la efrina A5. Ambos ligandos se expresan en gradientes ascendentes de dirección rostral en el techo; ambos inhiben de forma selectiva el crecimiento de los axones de la retina temporal en el experimento con bandas; y un receptor de cinasa que se une con ambos, la eph A3, es expresado en un gradiente también ascendente de dirección temporal por células del ganglio retiniano (Fig. 54-17A). Por lo tanto, las efrinas A2 y A5 son muy probablemente los factores de quimioespecificidad propuestos originalmente por Sperry.

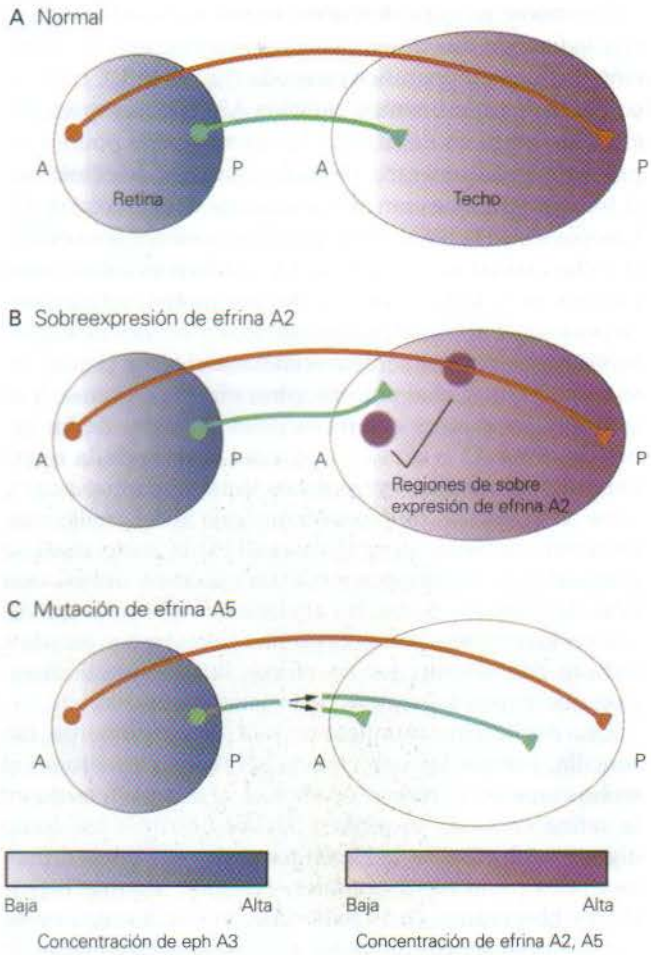


Figura 54-17. Se precisan efrinas y eph cinasas para la formación del mapa retinotópico en el techo óptico.

A. Las eph-cinasas están distribuidas en gradientes en la retina, y las efrinas lo están en el techo óptico. Estos dos gradientes moleculares pueden regular la topografía retinotectal debido a que las efrinas se unen a las eph cinasas y a que la activación de éstas inhibe el crecimiento axonal. En particular, los niveles de efrina A2 y A5 son mayores en el techo posterior que en el anterior, y esto podría inhibir la extensión de los axones retinianos posteriores, que son ricos en eph A3. Sin embargo, las eph cinasas son expresadas en el techo al igual que en la retina, y las efrinas son expresadas en la retina al igual que en el techo; por lo tanto, es seguro que las funciones de cartografiado son complejas.

B. Cuando se expresa efrina A2 en partes del techo óptico del pollo que normalmente tiene bajos niveles de este ligando, los axones de la retina posterior evitan los sitios de sobreexpresión y terminan en posiciones anormales. Por el contrario, los axones de la retina anterior, que normalmente crecen en el techo posterior rico en efrina, se comportan normalmente cuando encuentran un exceso de efrina A2. (Adaptado de Nakamoto y cols., 1996.)

C. En ratones mutantes que carecen de efrina A5, una parte de los axones de la retina posterior terminan en regiones inapropiadas del techo. (Adaptado de Frisen y cols., 1998.)

Basándose en estos descubrimientos, se ha estudiado *in vivo* la función que desempeñan estas efrinas en la formación del mapa topográfico (véase la Fig. 54-16B, C). En un conjunto de experimentos, la efrina A2 se sobreexpresó en el techo óptico en desarrollo de embriones de pollo. Este procedimiento generaba pequeños parches de células en el techo rostral que eran anormalmente ricas en efrina A2. Los axones de la retina temporal, que normalmente evitan el techo caudal rico en efrina A2, también evitaban estos parches en el techo rostral, y por ese motivo terminaban en posiciones anormales. En cambio, los axones de la parte nasal, que normalmente crecen hacia el techo caudal, no se veían perturbados por encontrar efrina en exceso. Y al contrario, en ratones con mutaciones dirigidas de los genes de *efrina A2* o *efrina A5*, algunos axones de la retina temporal terminaban en regiones tectales inapropiadas y otros se extendían de forma transitoria al tubérculo cuadrigémino inferior, pero los axones de la parte nasal se comportaban de forma normal. En mutantes dobles, con falta de ambas nefrinas, las alteraciones eran más graves que en lo mutantes con falta de una sola. Ambos estudios indican por lo tanto que las efrinas influyen en la dirección que toman los axones de la retina temporal.

Una explicación completa no va a ser, sin embargo, tan sencilla, porque las eph cinasas se expresan tanto en el techo como en la retina, las efrinas se expresan tanto en la retina como en el techo y algunas efrinas, así como algunas eph cinasas, lo hacen tanto en gradientes dorsoventrales como rostrocaudales. Además, algunas actividades observadas en el experimento con bandas no se explican por las propiedades conocidas de las efrinas, lo que sugiere que otras moléculas podrían contribuir a la disposición visotrófica de los axones retinianos. Quizá más importante es que muchas decisiones aisladas que los axones adoptan en su camino hacia el techo y después de que hayan encontrado el punto correcto en el mismo siguen sin encontrar explicación. Sin embargo, por vez primera podemos ver al menos el boceto de una explicación molecular para un proceso que está en la base de la formación de conexiones específicas en el cerebro.

Este ejemplo subraya el efecto que supone el empleo de ratones transformados por ingeniería genética para analizar la guía de los axones. También merecen mención otros dos métodos genéticos. En primer lugar, en varios contextos hemos indicado el valor de utilizar invertebrados sencillos y genéticamente accesibles para desvelar complejidades del desarrollo. En ningún campo ha sido más fecundo este método que en el análisis de la guía de los axones. Son docenas los genes relacionados con este proceso que han sido identificados y clonados en *Drosophila* y en *C. elegans*. Este método ha adquirido aún mayor importancia con el reciente descubrimiento de que varios sistemas orientativos se han conservado de vertebrados a invertebrados (Fig. 54-13). En segundo lugar, el pez cebra se ha convertido recientemente en el primer vertebrado en el que se han aplicado las técnicas de mutagénesis, que tanto éxito han tenido en moscas y gusanos. Este método ya ha generado numerosas mutaciones que afectan a la búsqueda de su camino por parte de los axones en el sistema retinotectal.

Resumen

La especificidad de las conexiones neuronales es el aspecto físico más llamativo del sistema nervioso. Muchos procesos embrionarios contribuyen a establecer estos precisos patrones de conexiones, pero ninguno es más importante que la guía de los axones desde su punto de origen a su destino apropiado. La especificidad necesaria para conseguir el cableado correcto es extraordinaria, en el sentido de que muchos axones tienen que vencer grandes distancias, sobrepasando numerosos objetivos a lo largo de su trayecto, antes de alcanzar y establecer conexiones con sus parejas sinápticas funcionalmente apropiadas.

El sistema nervioso ha desarrollado elaborados mecanismos para resolver el problema del cableado. A nivel celular, una estrategia básica consiste en dividir el largo viaje en varias etapas manejables. De esa forma, los axones no se lanzan como los antiguos exploradores a través de territorios completamente ignotos en busca de objetivos distantes. En vez de ello, reciben orientación con intervalos a lo largo de su camino. Algunos axones que crecen al principio del desarrollo embrionario, cuando las distancias son cortas, sirven como andamios para los que crecen más tarde. Otros axones lo hacen a lo largo de superficies epiteliales o de matrices extracelulares. A veces, hay células que sirven como mojones, en los cuales los axones tienen que elegir entre vías divergentes.

El axón recibe estas señales de guía, y responde a ellas, con un aparato terminal especializado, el cono de crecimiento. Éste es tanto una estructura sensitiva como motora. Posee numerosos receptores a los que se enlazan las señales ambientales, así como proteínas citoesqueléticas y motores basados en la actina que lo impulsan hacia delante. Y también contiene sistemas de transducción de señales que convierten la unión de ligandos por los receptores en instrucciones que dirigen el cono de crecimiento. De esta manera, el axón en desarrollo puede integrar múltiples señales para atravesar un terreno complejo.

Los últimos años han sido testigos de un extraordinario progreso en la identificación de moléculas que guían a los axones. Las señales de dirección comprenden moléculas solubles, ligadas a la membrana y de la matriz extracelular. Muchas de las moléculas solubles son miembros de grandes familias génicas, como netrinas, semaforinas, lamininas y cadherinas. Las familias de receptores unidas a la membrana de los conos de crecimiento son las moléculas de adherencia de la superfamilia de las inmunoglobulinas, cadherinas, neuropilinas, plexinas e integrinas. Actualmente se sabe, lo que quizá no es tan sor-

prendente, que algunos trastornos del desarrollo neurológico son el resultado de mutaciones en los genes que codifican todos estos ligandos y receptores.

Joshua R. Sanes
Thomas M. Jessell

Lecturas seleccionadas

Flanagan JG, Vanderhaegen P. 1998. The ephrins and eph receptors in neural development. Annu Rev Neurosci 21:309-345.

Kamiguchi H, Hlavin ML, Yamasaki M, Lemmon V. 1998. Adhesion molecules and inherited diseases of the human nervous system. Annu Rev Neurosci 21:97-125.

Mason CA, Sretavan DW. 1997. Glia, neurons, and axon pathfinding during optic chiasm development. Curr Opin Neurobiol 7:647-653.

Mueller BK. 1999. Growth cone guidance: first steps towards a deeper understanding. Annu Rev Neurosci 22:351-388.

O'Leary DD, Wilkinson DG. 1999. Eph receptors and ephrins in neural development. Curr Opin Neurobiol 9:65-73.

Redies C, Takeichi M. 1996. Cadherins in the developing central nervous system. Dev Biol 180:413-423.

Sanes JR, Yamagata M. 1999. Formation of lamina-specific synaptic connections. Curr Opin Neurobiol 9:79-87.

Shapiro L, Colman DR. 1998. Structural biology of cadherins in the nervous system. Curr Opin Neurobiol 8:593-599.

Song HJ, Poo MM. 1999 Signal transduction underlying growth cone guidance by diffusible factors. Curr Opin Neurobiol 9:355-363.

Tessier-Lavigne M, Goodman CS. 1996. The molecular biology of axon guidance. Science 274:1123-1133.

Varela-Echavarria A, Guthrie S. 1997. Molecules making waves in axon guidance. Genes Dev 11:545-557.

Referencias

Baier H, Klostermann S, Trowe T, Karlstrom RO, Nusslein-Volhard C, Bonhoeffer F. 1996. Genetic dissection of the retinotectal projection. Development 123:415-425.

Bretscher MS. 1996. Getting membrane flow and the cytoskeleton to cooperate in moving cells. Cell 87:601-606.

Bridgman PC, Dailey ME. 1989. The organization of myosin and actin in rapid frozen nerve growth cones. J Cell Biol 108:95-109.

Burrill JD, Easter SS Jr. 1995. The first retinal axons and their microenvironment in zebrafish: cryptic pioneers and the pretract. J Neurosci 15:2935-2947.

Chien CB, Harris WA. 1994. Axonal guidance from retina to tectum in embryonic Xenopus. Curr Top Dev Biol 29:135-169.

Colamarino SA, Tessier-Lavigne M. 1995. The axonal chemoattractant netrin-1 is also a chemorepellent for trochlear motor axons. Cell 81:621-629.

Deiner MS, Kennedy TE, Fazeli A, Serafini T, Tessier-Lavigne M, Sretavan DW. 1997. Netrin-1 and DCC mediate axon guidance locally at the optic disc: loss of function leads to optic nerve hypoplasia. Neuron 19:575-589.

Fazeli A, Dickinson SL, Hermiston ML, Tighe RV, Steen RG, Small CG, Stoeckli ET, Keino-Masu K, Masu M, Rayburn H, Simons J, Bronson RT, Gordon JI, Tessier-Lavigne M, Weinberg RA. 1997. Phenotype of mice lacking functional deleted in colorectal cancer (DCC) gene. Nature 386:796-842.

Forscher P, Smith SJ. 1988. Actions of cytochalasins on the organization of actin filaments and microtubules in a neuronal growth cone. J Cell Biol 107:1505-1516.

Frisen J, Yates PA, McLaughlin T, Firedman GC, O'Leary DMD, Barbacid M. 1998. Ephrin-A5 (AL-1/RAGS) is essential for proper retinal axon guidance and topographic mapping in the mammalian visual system. Neuron 20:233-243.

Godement P, Wang LC, Mason CA. 1994. Retinal axon divergence in the optic chiasm: dynamics of growth cone behavior at the midline. J Neurosci 14:7024-7039.

Gundersen RW, Barrett JN. 1979. Neuronal chemotaxis: chick dorsal-root axons turn toward high concentrations of nerve growth factor. Science 206:1079-1080.

Harris WA. 1989. Local positional cues in the neuroepithelium guide retinal axons in embryonic Xenopus brain. Nature 339:218-221.

Harrison RG. 1910. The outgrowth of the nerve fiber as a mode of protoplasmic movement. J Exp Zool 9:787-846.

He ZG, Tessier-Lavigne M. 1997. Neuropilin is a receptor for the axonal chemorepellent semaphorin III. Cell 90:739-751.

Heidemann SR. 1996. Cytoplasmic mechanisms of axonal and dendritic growth in neurons. Int Rev Cytol 165:235-296.

Hynes RO. 1996. Targeted mutations in cell adhesion genes: What have we learned from them? Dev Biol 180:402-412.

Kapfhammer JP, Grunewald BE, Raper JA. 1986. The selective inhibition of growth cone extension by specific neurites in culture. J Neurosci 6:2527-2534.

Keino-Masu K, Masu M, Hinck L, Leonardo ED, Chan SS-Y, Culotti JG, Tessier-Lavigne M. 1996. Deleted in colorectal cancer (DCC) encodes a netrin receptor. Cell 87:175-185.

Kidd T, Brose K, Mitchell KJ, Fetter RD, Tessier-Lavigne M, Goodman CG, Tear G. 1998. Roundabout controls axon crossing of the CNS midline and defines a novel subfamily of evolutionarily conserved guidance receptors. Cell 92:205-215.

Klostermann S, Bonhoeffer F. 1996. Investigations of signaling pathways in axon growth and guidance. Perspect Dev Neurobiol 4:237-252.

Kolodkin AL, Levengood DV, Rowe EG, Tai Y-T, Giger RJ, Ginty DD. 1997. Neuropilin is a semaphorin III receptor. Cell 90:753-762.

Koppel AM, Feiner L, Kobayashi H, Raper JA. 1997. A 70 amino acid region within the semaphorin domain activates specific cellular response of semaphorin family members. Neuron 19:531-537.

Lance-Jones C, Landmesser L. 1981. Pathway selection by chick lumbosacral motoneurons during normal development. Proc R Soc Lond B 214:1-18.

Lance-Jones C, Landmesser L. 1981. Pathway selection by embryonic chick motoneurons in an experimentally altered environment. Proc R Soc Lond B 214:19-52.

Letourneau PC. 1975. Cell-to-substratum adhesion and guidance of axonal elongation. Dev Biol 44:92-101.

Lumsden AGS, Davies AM. 1983. Earliest sensory nerve fibres are guided to peripheral targets by attractants other than nerve growth factor. Nature 306:786-788.

Luo L, Jan LY, Jan YN. 1997. Rho family small GTP-binding proteins in growth cone signalling. Curr Opin Neurobiol 7:81-86.

Luo Y, Raible D, Raper JA. 1993. Collapsin: a protein in brain that induces the collapse and paralysis of neuronal growth cones. Cell 75:217-227.

Ming GL, Song HJ, Berninger B, Holt CE, Tessier-Lavigne M, Poo MM. 1997. CAMP-dependent growth cone guidance by netrin-1. Neuron 6:1225-1235.

Mitchison T, Kirschner M. 1988. Cytoskeletal dynamics and nerve growth. Neuron 1:761-772.

Nakamoto M, Cheng H-J, Friedman GC, McLaughlin T, Hansen MJ, Yoon CH, O'Leary DMD, Flanagan JG. 1996. Topographically specific effects of ELF-l on retinal axon guidance *in vitro* and retinal axon mapping *in vivo*. Cell 86:755-766.

Nakamura H, O'Leary DDM. 1989. Inaccuracies in initial growth and arborization of chick retinotectal axons followed by course corrections and axon remodeling to develop topographic order. J Neurosci 9:3776-3795.

Püschel AW. 1996. The semaphorins: a family of axonal guidance molecules? Eur J Neurosci 8:1317-1321.

Raper JA, Kapfhammer JI? 1990. The enrichment of a neuronal growth cone collapsing activity from embryonic chick brain. Neuron 4:21-29.

Rehder V, Kater SB. 1996. Filopodia on neuronal growth cones: multi-functional structures with sensory and motor capabilities. The Neurosciences 8:81-88.

Serafini T, Colamarino SA, Leonardo ED, Wang H, Beddington R, Skarnes WC, Tessier-Lavigne M. 1996. Netrin-1 is required for commissural axon guidance in the developing vertebrate nervous system. Cell 87:1001-1014.

Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jesse11 TM, Tessier-Lavigne M. 1994. The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. Cell 78:409-424.

Taniguchi M, Yuasa S, Fujisawa H, Naruse I, Saga S, Mishina M, Yagi T. 1997. Disruption of semaphorin III/D gene causes severe abnormality in peripheral nerve projection. Neuron 19:519-530.

Tessier-Lavigne M, Placzek M, Lumsden AGS, Dodd J, Jessell TM. 1988. Chemotropic guidance of developing axons in the mammalian central nervous system. Nature 336:775-778.

Varela Echavarria A, Tucker A, Puschel AW, Guthrie S. 1997. Motor axon subpopulations respond differentially to the chemorepellents netrin-1 and semaphorin D. Neuron 18:193-207.

Walter J, Henke-Fahle S, Bonhoeffer F. 1987. Avoidance of posterior tectal membranes by temporal retinal axons. Development 101:909-913.

Weiss P. 1941. Nerve patterns: the mechanics of nerve growth. Growth 5(Suppl):163-203.

Winberg ML, Noordermeer JN, Tamagnone L, Comoglio PM, Spriggs MK, Tessier-Lavigne M, Goodman CS. 1998. Plexin A is a neuronal semaphorin receptor that controls axon guidance. Cell 95:903-916.

Zheng JQ, Poo M, Connor JA. 1996. Calcium and chemotropic turning of nerve growth cones. Perspect Dev Neurobiol 4:205-213.

Zinn K, Sun Q. 1999. Slit branches out: A secieted protein mediates both attractive and repulsive axon guidance. Cell 97:1-4.

56

Experiencia sensitiva y ajuste de las conexiones sinápticas

El desarrollo de la percepción visual requiere experiencia sensitiva

El desarrollo de los circuitos binoculares en la corteza depende de la actividad nerviosa posnatal

Después del nacimiento se organizan columnas de predominio ocular

La actividad sincronizada en las vías procedentes de cada ojo organiza las columnas de predominio ocular

La segregación de fibras aferentes retinianas al tálamo está dirigida *in utero* por la actividad nerviosa espontánea y sincronizada

La actividad presináptica sincronizada puede aumentar la liberación de factores neurotróficos por las neuronas diana

El desarrollo de las columnas de orientación puede estar dirigido por conexiones intracorticales precoces

El ajuste fino de las conexiones dependiente de la actividad es una característica general de los circuitos del sistema nervioso central

En el desarrollo del comportamiento social existe un período crítico

Resumen

LA PERCEPCIÓN, es decir, la síntesis que realiza el cerebro de una imagen mental coherente a partir de señales sensitivas individuales, está mediada por las interconexiones de decenas de miles de células nerviosas. ¿Cómo se consigue esta precisión en las conexiones nerviosas? Como ya hemos mencionado en los Capítulos 54 y 55, los axones encuentran su camino hasta sus células de destino dentro del sistema nervioso y establecen conexiones específicas con ellas gracias en gran parte al control ejercido por programas moleculares determinados genéticamente, con independencia de la actividad o la experiencia. Sin embargo, esas señales moleculares no son siempre suficientes para establecer el patrón final de sus conexiones sinápticas. El ajuste preciso de las neuronas presinápticas a sus objetivos postsinápticos depende, al menos en parte, del modelo de actividad neuronal creado por las aferencias sensitivas. El ajuste fino de los circuitos nerviosos dependiente de la actividad no está limitado a la primera parte del desarrollo. Como veremos en el Capítulo 63, los circuitos nerviosos son adaptables incluso en el individuo completamente maduro. De hecho, se piensa que la modificación de las conexiones sinápticas constituye la base fisiológica del aprendizaje.

Comenzaremos este capítulo examinando el papel que desempeña la actividad nerviosa en la formación del circuito visual durante el desarrollo pre y postnatal, y analizaremos la importancia de esta actividad nerviosa precoz para la percepción visual posterior. Nos centraremos en el sistema visual porque los estudios realizados sobre los efectos de la experiencia sobre la percepción visual han sido particularmente útiles como información para comprender cómo la experiencia modela los circuitos nerviosos en todo el encéfalo.

El desarrollo de la percepción visual requiere experiencia sensitiva

La formación inicial de las vías aferentes del sistema visual está guiada por señales moleculares: los axones de las neuronas del ganglio retiniano de los mamíferos son dirigidos por el nervio óptico hasta sus células de destino en el núcleo geniculado externo, y los axones de estas células son guiados a capas específicas de la corteza visual. Sin embargo, una vez formados, estos circuitos visuales son afinados por interacciones entre el organismo y su entorno. La influencia de este último es, por lo general, mayor en los estadios iniciales del desarrollo postnatal que en la edad adulta.

El efecto de la experiencia sensitiva sobre el encéfalo, y la capacidad de esta experiencia para modelar la percepción,

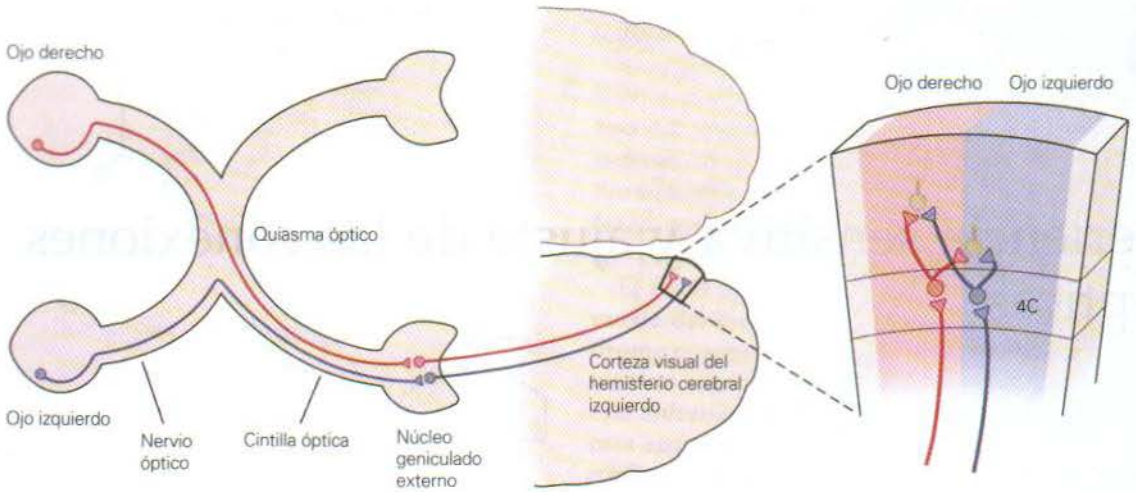


Figura 56-1. Las vías aferentes procedentes de los dos ojos permanecen separadas durante su trayecto hacia la corteza visual. Las neuronas del ganglio retiniano de cada ojo envían axones a capas separadas del núcleo geniculado externo. Los axones de las neuronas de ese núcleo envían prolongaciones y establecen conexiones sinápticas con las neuronas de la capa 4C de la corteza visual primaria, también conocida como área 17. Las neuronas de la capa 4C están organizadas según conjuntos alternativos de columnas de predominio ocular; cada columna recibe señales de un solo ojo. Los axones de las neuronas de la capa 4C envían sus prolongaciones a las neuronas de las columnas adyacentes (no mostrado), así como a las de las capas superiores e inferiores de la misma columna. Como resultado de ello, la mayoría de las neuronas de las capas superiores e inferiores de la corteza reciben información de ambos ojos.

resultó evidente primero en personas nacidas con cataratas. Las cataratas son opacidades del cristalino que interfieren en la óptica del ojo, pero no de manera directa con el sistema nervioso. Las cataratas son fáciles de eliminar quirúrgicamente. En la década de los años 30 se comprobó que la práctica habitual de extirpar las cataratas binoculares congénitas entre los 10 y los 20 años de edad iba acompañada de la pérdida permanente de la capacidad para percibir formas y estructuras. Incluso mucho después de haber sido extirpadas, los pacientes tenían dificultades para reconocer formas y estructuras. Se obtuvieron resultados similares en estudios más controlados con monos recién nacidos que habían sido criados en la oscuridad durante los 3 a 6 primeros meses de su vida. Cuando se introducía posteriormente a estos monos en un mundo visual normal no podían discriminar ni siquiera las formas más sencillas, y costaba semanas o meses de entrenamiento el poder enseñarles a distinguir un círculo de un cuadrado, mientras que los monos normales aprenden a distinguirlas en unos días. Hoy día, y en parte como resultado de esos estudios, las cataratas congénitas suelen extirparse a los niños cuando aún son lactantes.

En una serie de estudios realizados en los años sesenta, David Hubel y Torsten Wiesel examinaron el mecanismo celular por el cual una estimulación visual modelada afecta al desarrollo de la percepción visual. Estos autores registraron las características de la respuesta de las neuronas de la corteza visual cuando se presentaban estímulos visuales a uno o a ambos ojos de gatos y monos recién nacidos. Como vimos en el Capítulo 26, las células de la capa 4C de la corteza visual del mono responden exclusivamente a aferencias procedentes de un solo ojo. Las células activadas por cada ojo envían a continuación aferencias a las células diana comunes por encima y por debajo de la capa 4C de la corteza visual (Fig. 56-1). De esta forma, la mayoría de las células situadas por encima y por debajo de esa capa responden a un estímulo apropiado que haya sido presentado a cualquiera de los dos ojos. Esta convergencia es el sustrato anatómico de la interacción binocular.

En un experimento fundamental, Hubel y Wiesel criaron a un mono desde su nacimiento hasta los seis meses de edad con un párpado cerrado y suturado, lo que impedía al animal la visión por ese ojo. Cuando se retiraba la sutura y el ojo quedaba expuesto a la luz, se demostraba que el animal había quedado ciego de ese ojo. Esta ceguera era en gran parte cortical. Las células del ganglio retiniano del ojo cerrado y las células del núcleo geniculado externo que recibían las señales de ese ojo respondían bien a los estímulos visuales y tenían campos receptores relativamente normales, pero la mayor parte de las células de la corteza visual ya no respondían a las señales visuales dirigidas al ojo cerrado (Fig. 56-2). Las pocas células corticales que aún respondían no eran suficientes para la percepción visual. No sólo ese ojo había perdido su capacidad para actuar sobre la mayoría de las neuronas corticales, sino que esa pérdida era irreversible. Por lo tanto, una visión adecuada sería necesaria para la maduración o el mantenimiento de las conexiones del núcleo geniculado externo con la corteza visual.

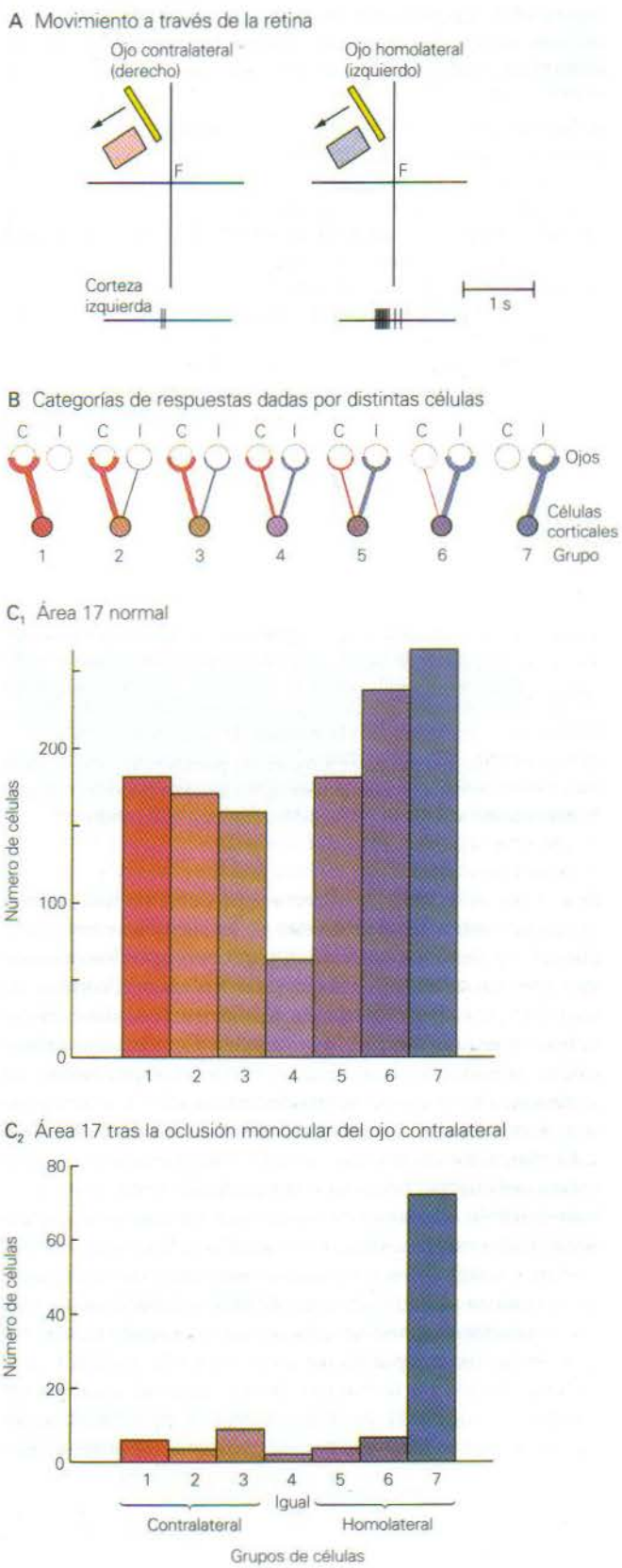
Análisis posteriores revelaron dos resultados sorprendentes. En primer lugar, mientras que la mayoría de las células corticales no son activadas más que por el ojo que se mantiene abierto en el caso de privación monocular,

Figura 56-2. Respuestas de las neuronas del área 17 de la corteza visual del mono a los estímulos visuales. (Adaptado de Hubel y Wiesel, 1977.)

A. Se mueve un haz diagonal de luz hacia la izquierda a través de los dos ojos en la vía de los campos receptores (**rectángulos coloreados**) de dos células, de las que cada una transmite señales de un solo ojo. La orientación, la posición, la forma y el tamaño de los campos receptores de las dos células son similares y responden a la misma forma de estímulo. El centro del campo visual recae en la fóvea (**F**), la región de la retina con la mayor acuidad. Se han dibujado por separado las imágenes retinianas de los ojos derecho e izquierdo para mayor claridad. Las señales procedentes de estas células convergen en una sola neurona en el área 17 de la corteza. Los registros de la neurona cortical (**abajo**) muestran que la neurona responde más eficazmente a las señales del ojo homolateral que a las del ojo contralateral.

B. Las respuestas de las neuronas corticales del área 17 pueden clasificarse en 7 grupos. Las neuronas que reciben aferencias sólo del ojo contralateral (**C**) entran en el grupo 1, mientras que las que las reciben sólo del ojo homolateral (**I**) entran en el grupo 7. Otras neuronas reciben aferencias de ambos ojos, pero las de un ojo pueden influir en ellas mucho más que las del otro (grupos 2 y 6), o bien las diferencias pueden ser leves (grupos 3 y 5). Algunas neuronas responden de igual forma a las aferencias de ambos ojos (grupo 4). Según esos criterios, la neurona de la parte A pertenece al grupo 6.

C. Capacidad de respuesta de las neuronas del área 17 a la estimulación de un ojo o del otro. **1.** Respuestas de más de 1000 neuronas del área 17 de la corteza cerebral izquierda del mono adulto y juvenil normal. Se ha excluido a las neuronas de la capa 4C que normalmente no reciben más que señales monoculares. La mayoría de las neuronas responde a señales de ambos ojos. **2.** Respuestas de las neuronas de la corteza cerebral izquierda en un mono en el que se mantuvo el ojo contralateral (**derecho**) cerrado desde las 2 semanas de edad hasta los 18 meses, y reabierto a continuación. La mayoría de las neuronas no responde más que a la estimulación del ojo homolateral.



hay otras muchas que mantienen su capacidad de respuesta a ambos ojos tras la privación *binocular*. Este resultado sugiere que las conexiones apropiadas no dependen sólo de la actividad en las vías aferentes, sino también de un equilibrio adecuado entre ellas. En segundo lugar, mientras que la privación durante una semana de la vista en un ojo en los seis primeros meses de vida causa la pérdida casi completa de la visión en ese ojo, la privación de la vista en un adulto durante un período mucho mayor apenas tiene efecto sobre la capacidad de respuesta cortical o la percepción visual. Estos resultados se tradujeron en el concepto de un *período crítico* en la maduración de las conexiones corticales que controlan la percepción visual.

El desarrollo de los circuitos binoculares en la corteza depende de la actividad nerviosa postnatal

¿Por qué dejan de responder las células de la corteza visual a la información sensitiva procedente de un ojo en el que se ha suprimido temporalmente la visión al principio

Figura 56-3. La privación de la visión de un ojo durante un periodo crítico del desarrollo reduce la anchura de las columnas de predominio ocular para ese ojo. (A-C, adaptado de Hubel y cols., 1977; D, de Levay, 1980.)

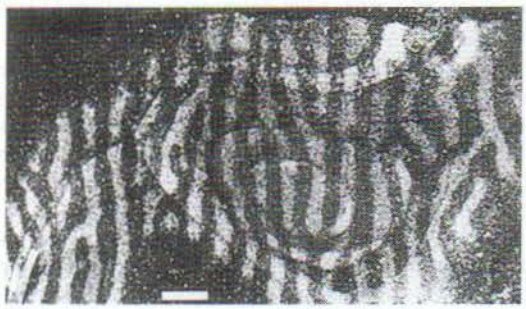
A. Sección tangencial a través del área 17 de la corteza cerebral derecha, 10 días después de haber inyectado el ojo derecho de un mono adulto normal con un aminoácido radiomarcado. La autorradiografía muestra la radiactividad en forma de bandas localizadas (**áreas blancas**) en la capa 4C de la corteza visual, que corresponden a las áreas inervadas por fibras aferentes procedentes del núcleo geniculado externo que trasmiten las señales del ojo inyectado. Las **bandas oscuras** no marcadas situadas entre ellas corresponden a regiones inervadas por fibras aferentes procedentes del ojo no inyectado. Las regiones marcadas y no marcadas forman bandas de la misma anchura. (La barra escalar de las micofotografías A, B y C equivale a 1 mm.)

B. Corte comparable a través de la corteza visual de un mono de 18 meses de edad cuyo ojo derecho había sido ocluido quirúrgicamente a las 2 semanas de nacer. El marcador fue inyectado en el ojo izquierdo. Las **bandas blancas**, más anchas, corresponden a los terminales de los axones aferentes que transmiten señales del ojo abierto (izquierdo); las **bandas oscuras**, más estrechas, corresponden a los terminales procedentes del ojo cerrado (derecho).

C. Sección comparable a la mostrada en B, procedente de un mono de 18 meses de edad cuyo ojo derecho había sido ocluido a las 2 semanas. En este caso, el marcador fue inyectado en el ojo derecho cerrado, lo que originó bandas blancas estrechas y bandas oscuras anchas en la imagen de la corteza visual.

D. Reconstrucción de las columnas de predominio ocular en el área 17 del hemisferio cerebral derecho en un mono normal, que muestra la intrincada organización del mapa columnar.

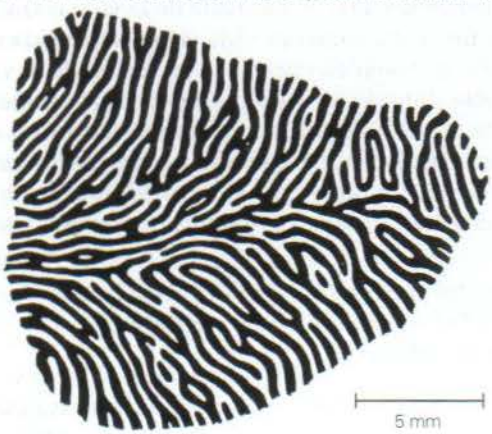
A Normal



B Con privación visual: ojo abierto marcado (blanco)

C Área 17 tras la oclusión monocular del ojo contralateral

D Reconstrucción: columnas de predominio ocular normales



de la vida posnatal? ¿Se deben estos defectos funcionales a cambios estructurales? Como se ha descrito en el Capítulo 27, las aferencias enviadas a la corteza por los dos ojos terminan en *columnas de predominio ocular* en la corteza visual primaria. Para examinar si la estructura de esas columnas quedaba afectada por la privación visual al principio de la vida posnatal, Hubel y Wiesel suprimieron las aferencias de un ojo en monos recién nacidos, y a continuación inyectaron un aminoácido marcado en el ojo normal.

El marcador inyectado quedaba incorporado a las proteínas del cuerpo celular en los ganglios retinianos y era transportado a lo largo de los axones retinianos al núcleo geniculado externo, de donde pasaba a las neuronas del núcleo y luego a los terminales sinápticos de la capa 4C de la corteza visual primaria. Tras la oclusión de un ojo, las columnas de predominio ocular que recibían aferencias de ese ojo ocupaban un área reducida, mientras que las columnas que lo hacían del ojo normal estaban expandidas (Fig. 56-3). Aquí también hay pruebas directas de que la privación sensitiva al principio de la vida puede alterar la estructura de la corteza cerebral.

Después del nacimiento se organizan columnas de predominio ocular

¿Cómo se llevan a cabo todos estos cambios anatómicos? ¿Interfiere la supresión de la sensibilidad en la formación

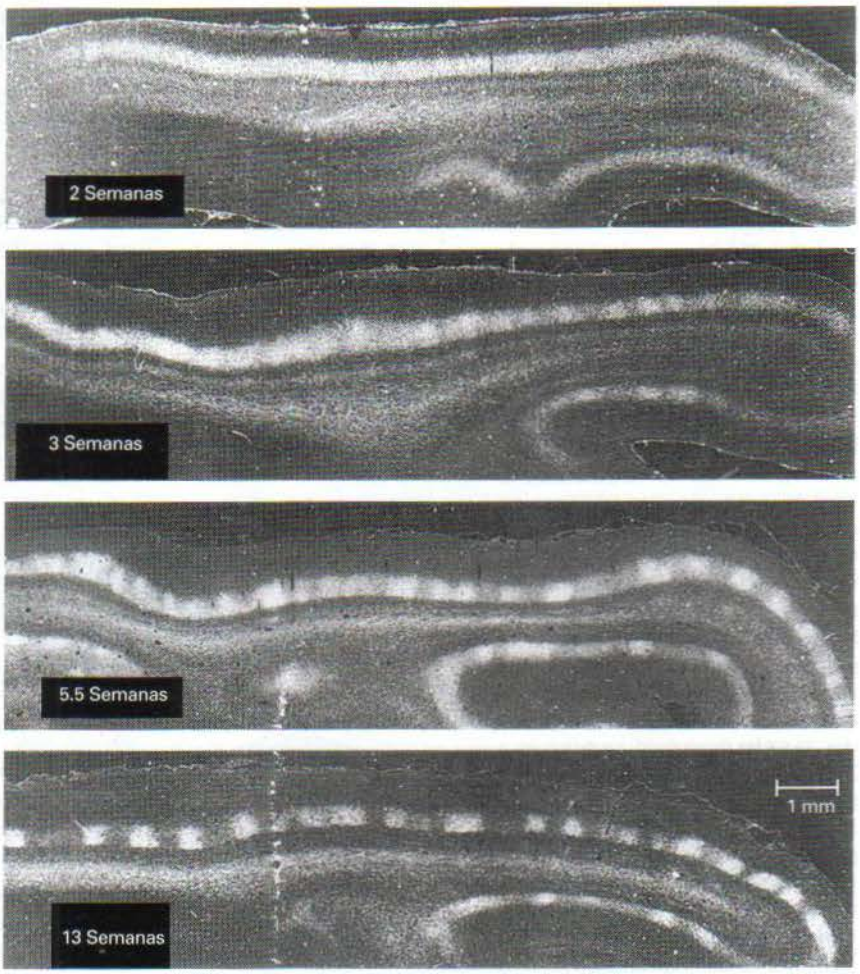


Figura 56-4. Autorradiografías de cuatro estadios del desarrollo de la corteza visual del gato, que muestran el desarrollo posnatal de las columnas de predominio ocular. Las imágenes muestran secciones horizontales a través de las columnas correspondientes a un ojo que había sido inyectado con un aminoácido radiomarcado. Las fibras aferentes del núcleo geniculado externo que recibían aferencias del ojo inyectado quedaron marcadas por transporte transneuronal. Hacia las 2 semanas (15 días) del nacimiento, las fibras aferentes marcadas se habían extendido de manera relativamente uniforme a lo largo de la capa 4 y se habían entremezclado con fibras aferentes no marcadas que recibían las señales del ojo contralateral. A las semanas 3 y 5.5 ya era visible una cierta separación de las fibras, pero sólo en forma de discretas fluctuaciones de la densidad del marcador. A las 13 semanas, los bordes de las bandas marcadas quedaban definidos de forma más precisa al separarse las fibras aferentes de ambos ojos. (Adaptado de LeVay y cols., 1978.)

de las columnas de predominio ocular o altera las columnas ya establecidas? Actualmente está claro que el patrón de las columnas de predominio ocular no alcanza su madurez en los monos hasta seis semanas después del nacimiento. Sólo en ese momento quedan completamente segregadas las fibras aferentes del núcleo geniculado externo (Fig. 56-4). Por lo tanto, no hay aún ninguna columna bien segregada en el momento en el que la privación de la vista ejerce sus efectos. En cambio, la privación visual perturba la separación de las prolongaciones aferentes en columnas.

Para comprender los efectos de la privación visual tendremos por lo tanto que saber cómo se forman las columnas de predominio ocular. Cuando los axones en desarrollo procedentes del núcleo geniculado externo alcanzan la capa 4C, los extremos de sus terminales se superponen considerablemente. Según avanza su desarrollo, los axones de cada ojo se dirigen por separado a grupos columnares de células corticales.

El desarrollo de fibras aferentes a partir del núcleo geniculado externo puede observarse marcando los axones en diferentes estadios del mismo. Al principio cada fibra envía unas pocas ramas sobre un área de la corteza visual que abarca varias columnas futuras de predominio ocular. Conforme madura cada neurona talámica, su axón en la corteza visual retrae algunas ramas, expande otras e incluso forma otras nuevas. Con el tiempo, la neurona queda conectada casi de forma exclusiva a un subconjunto de neuronas corticales (Figs. 56-5 y 56-6). Estos dos procesos, el de retracción axonal y el de crecimiento local, se repiten numerosas veces en todo el sistema nervioso durante el desarrollo de éste.

La actividad sincronizada en las vías procedentes de cada ojo organiza las columnas de predominio ocular

¿Por qué, durante la formación de las columnas de predominio ocular, algunas fibras aferentes se retraen mientras que otras establecen contactos sinápticos más amplios? Pese a los numerosos estudios realizados, aún no conocemos esos mecanismos con seguridad. Una hipótesis verosímil es la basada en la idea de que existen pequeñas diferencias en la proporción de los terminales axónicos de cada ojo que entran en contacto con una célula diana común en el momento del nacimiento. Si las fibras aferentes de un ojo son más numerosas al principio, por

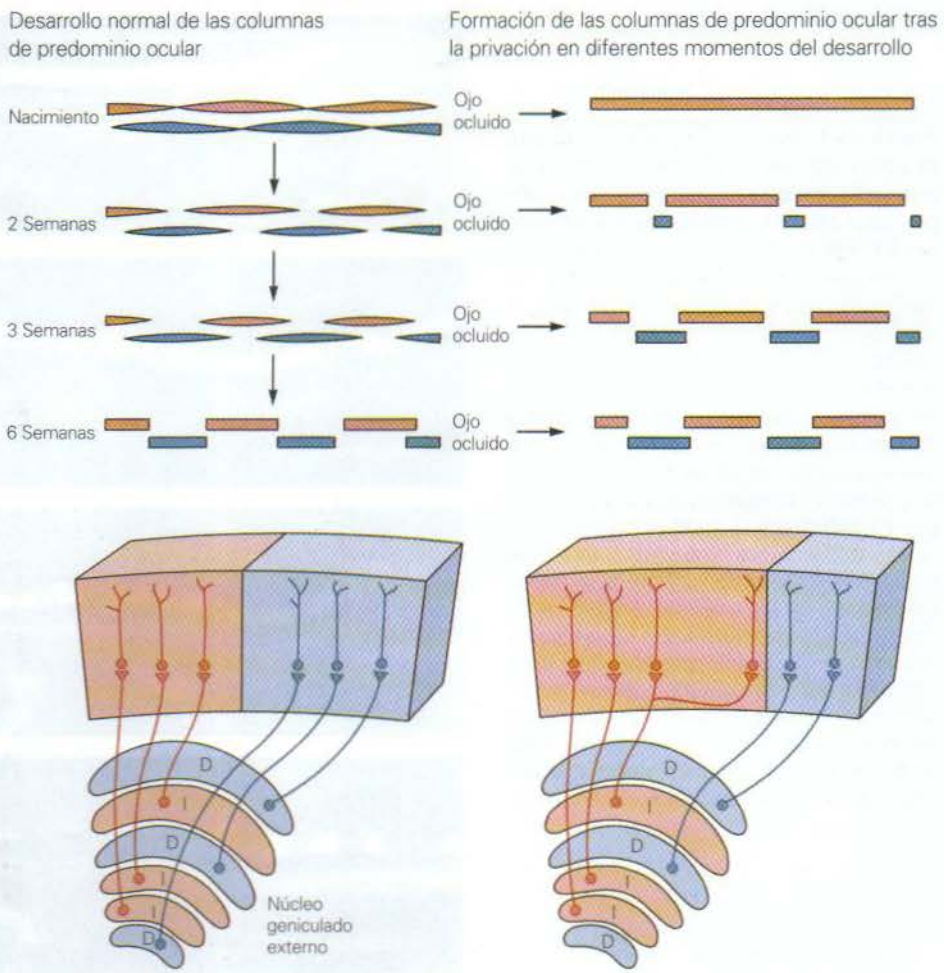


Figura 56-5. Efectos de la oclusión del ojo sobre la formación de las columnas de predominio ocular en la capa 4C. Los **dibujos en rojo** representan los terminales de las fibras aferentes del geniculado en la capa 4C procedentes de un ojo; los **dibujos en azul** representan los terminales del otro ojo. La longitud de los dibujos representa la densidad de los terminales en cada punto a lo largo de la capa 4C. Para mayor claridad, se muestran las columnas una encima de otra, mientras que en realidad están una al lado de la otra en la corteza. Durante el desarrollo normal (**izquierda**), la capa 4C se divide gradualmente en grupos alternativos de fibras de cada ojo. Las consecuencias de suprimir la visión de un ojo (**derecha**) dependen del momento de la oclusión. Si ésta se realiza al nacer, se consigue un predominio completo del ojo abierto (**rojo**), debido a que en ese momento es escasa la segregación que ya se ha producido. La oclusión a las 2, 3 y 6 semanas tiene un efecto progresivamente más débil sobre la formación de las columnas de predominio ocular, debido a que éstas ya han ido quedando separadas con el tiempo. Los diagramas inferiores muestras que tras la privación de señales del ojo derecho se produce una arborización más extensa de los axones geniculados del ojo izquierdo. (Adaptado de Hubel y cols., 1977.)

pura casualidad, en una región local de la corteza, esos axones tendrán ventajas para apoderarse del territorio.

La ventaja del ojo ganador sobre el perdedor parece a su vez reflejar un desequilibrio de sus actividades eléctricas. En los gatitos, las columnas de predominio ocular no se forman si se bloquea la actividad retiniana antes del período crítico de su desarrollo mediante la inyección en cada ojo de tetrodotoxina, una toxina que bloquea de forma selectiva los canales de Na^+ sensibles al voltaje. Esta situación también permite la estimulación controlada de las fibras aferentes procedentes de los dos ojos. Cuando se estimulan a la vez ambos nervios ópticos no se forman las columnas de predominio ocular. Sólo cuando se estimulan los nervios ópticos de forma *asincrónica* se forman las columnas. Por lo tanto, la formación y la conservación de las columnas de predominio ocular separadas, y la visión binocular normal, requieren, en general, más que la simple actividad de las vías aferentes; también necesitan una actividad asincrónica o modelada en las vías de ambos ojos.

¿Cómo mantienen los múltiples axones de un ojo las conexiones con un objetivo cortical mientras que fibras aparentemente similares del otro ojo son eliminadas? Una posibilidad es que los axones vecinos del mismo ojo cooperen en la excitación de una célula diana mediante la sincronización de su activación. Según esta hipótesis, la acción en cooperación podría fortalecer los contactos sinápticos establecidos por cada axón que coopera a expensas de los establecidos por los axones que no lo hacen. La actividad cooperativa promueve nuevas ramificaciones de los axones participantes y ofrece de esta manera la oportunidad para la formación de conexiones sinápticas adicionales con células de la región diana. Al mismo tiempo, el fortalecimiento de los terminales sinápticos producido por los axones de un ojo impide el crecimiento de las aferencias sinápticas del ojo opuesto. En este sentido, las fibras de los dos ojos compiten por una célula diana. Juntas, la cooperación y la competición entre axones podrían asegurar que dos poblaciones de fibras aferentes inervaran finalmente regiones diferentes de la corteza visual primaria con muy escasa superposición local.

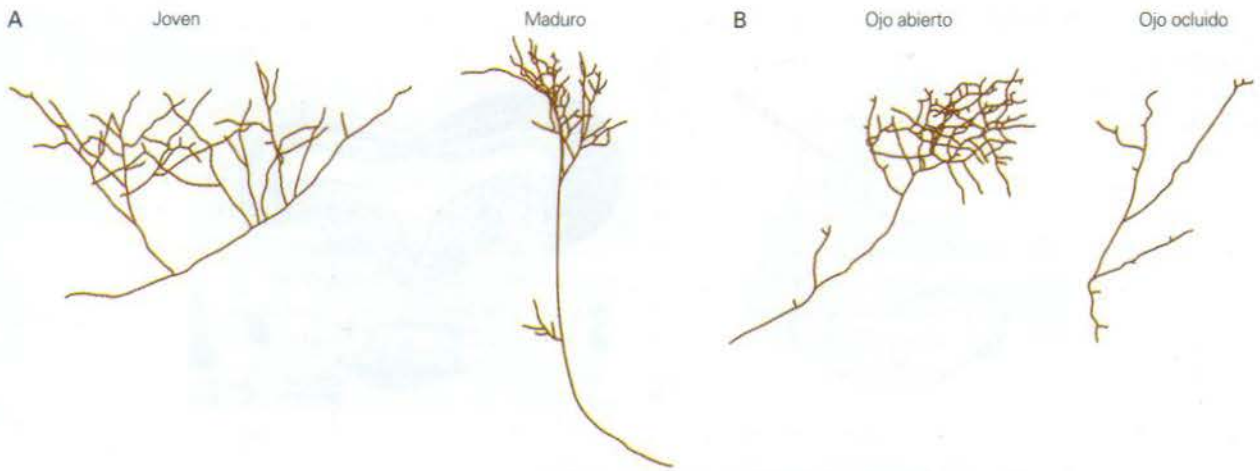


Figura 56-6. Patrón de ramificación de las fibras geniculocorticales en el desarrollo normal y tras la privación visual. A. Durante el desarrollo posnatal, los axones de las fibras geniculocorticales se ramifican ampliamente en varios puntos. En momentos posteriores del desarrollo, los terminales axónicos están concentrados en una sola región. B. Tras la oclusión de un ojo en un gato, la arborización terminal de las neuronas procedentes de ese ojo experimenta una notable reducción de su complejidad en comparación con la del ojo no ocluido. (Modificado de Antonini y Stryker, 1993.)

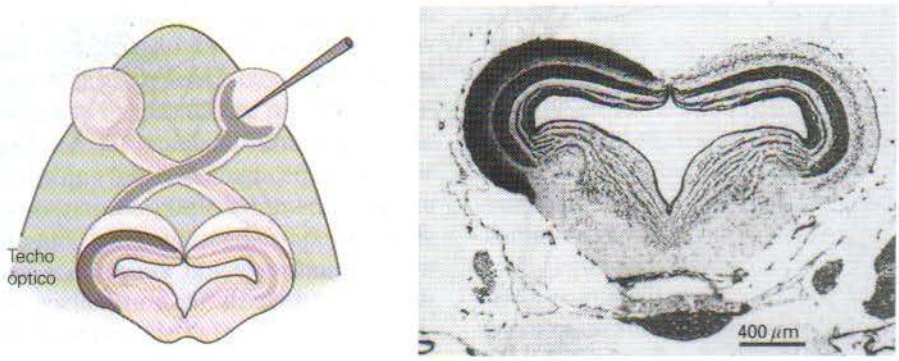
¿Pueden la cooperación y la competición entre axones explicar la reorganización de las columnas de predominio ocular tras la privación de la visión? La privación monocular interfiere en el desarrollo normal de las columnas de predominio ocular mediante una menor actividad de las fibras aferentes del ojo ocluido. Como consecuencia de este desequilibrio de la actividad, una proporción anormalmente elevada de fibras procedentes del ojo ocluido se retraerá, mientras que las fibras del ojo normal establecerán contactos sinápticos adicionales en las zonas que habrían sido ocupadas por las fibras aferentes del otro ojo (Fig. 56-6).

Las consecuencias específicas de este desequilibrio dependen del momento en que se priva de la visión. Si se priva a un animal del uso de un ojo al principio, en el período crítico de la segregación axonal, los terminales de las neuronas del núcleo geniculado externo que reciben señales del ojo ocluido perderán actividad, y muchas de ellas se retraerán. Al mismo tiempo, las fibras aferentes del ojo normal, que normalmente deberían desaparecer, ahora se mantienen. Sin embargo, si un animal es privado del empleo de un ojo en una fase más tardía de este período crítico, cuando las columnas de predominio ocular ya están segregadas casi por completo, entonces entra en funcionamiento un segundo mecanismo. Los axones aferentes de la vía procedente del ojo abierto comienzan a ramificarse y a enviar ramas colaterales a regiones de la corteza que han quedado vacantes en un período anterior, durante la separación de las fibras aferentes en columnas (Fig. 56-6).

Si el desarrollo de las columnas de predominio ocular depende de la competición entre fibras aferentes, podría ser posible inducir la formación de columnas separadas donde normalmente no existen mediante el establecimiento de una competición entre dos conjuntos de axones. Esta posibilidad se ha probado en ranas. En estos animales, las neuronas del ganglio retiniano de cada ojo no envían prolongaciones más que al lado contralateral del cerebro, de forma que las fibras aferentes de ambos ojos no compiten por las mismas células en el cerebro. Para generar una situación en la que pudiera presentarse esa competición, Martha Constantine-Paton y Thomas Reh transplantaron un tercer ojo a una región de la cabeza de la rana cerca de uno de los ojos normales al principio del desarrollo larvario. Las células del ganglio retiniano del ojo extra enviaron axones al techo óptico contralateral. De forma llamativa, los terminales de los ojos transplantado y normal se separaron, generando un patrón de columnas con una alternancia regular (Fig. 56-7). Este resultado sugiere que la competición entre dos conjuntos de neuronas aferentes por el mismo grupo de neuronas diana es suficiente para separar los terminales de las células presinápticas en territorios diferentes.

Los estudios con la rana de tres ojos también nos han proporcionado una clave sobre la forma en que las células presinápticas cooperadoras pueden obtener ventaja sobre las fibras no cooperadoras en el mismo objetivo. Como en el sistema visual de los mamíferos, la separación de fibras aferentes en columnas de predominio ocular en la rana de tres ojos parece necesitar una actividad sincrónica entre fibras vecinas. Las neuronas del ganglio retiniano liberan un neurotransmisor, el glutamato, en las sinapsis que establecen con las neuronas tectales, lo que activa tanto los receptores de glutamato de las clases *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y no-NMDA en la neurona postsináptica (véase el Capítulo 26). En condiciones de

A Normal



B El ojo trasplantado induce columnas de predominio ocular

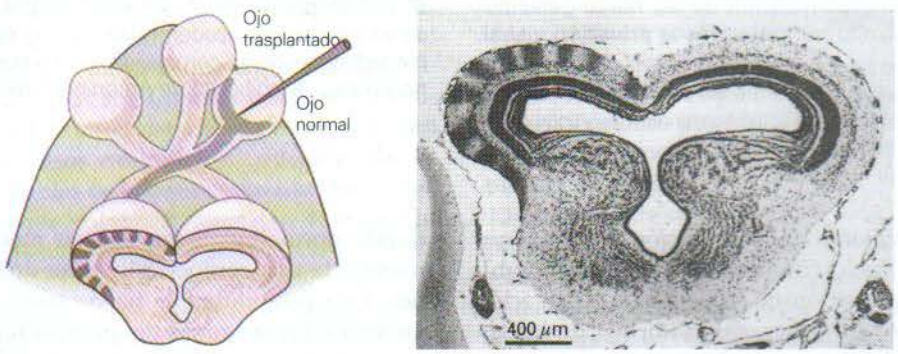


Figura 56-7. Las columnas de predominio ocular pueden ser inducidas experimentalmente en una rana mediante el trasplante de un tercer ojo. Las radiografías muestran un corte coronal a través del mesencéfalo de la rana. (Adaptado de Constantine-Paton y Law, 1978.)

A. El diagrama muestra la inyección de un radiomarcador en un ojo y el correspondiente transporte de aquél al techo óptico contralateral. La autorradiografía se obtuvo después de la inyección del ojo derecho de una rana normal con un aminoácido radiomarcado antes del trasplante. La región llena de gránulos de plata, que corresponde a todo el neurópilo superficial del lóbulo óptico izquierdo (**izquierda**), es la que contiene los terminales sinápticos del ojo marcado (contralateral).

B. El diagrama muestra la inyección del radiomarcador en un ojo en una rana con tres ojos, y el aspecto en forma de bandas del marcador en el techo óptico contralateral. La autorradiografía (**derecha**) se obtuvo tras el trasplante de un tercer ojo cerca del ojo derecho normal, que fue inyectado con un aminoácido radiomarcado. El lóbulo óptico izquierdo recibe aferencias tanto del ojo marcado como del supernumerario. La zona sináptica normalmente continua del ojo contralateral ha quedado dividida en zonas alternativas ocupadas por los terminales de cada ojo.

reposo, el canal iónico del receptor de tipo NMDA es bloqueado por Mg^{2+}. Este ion es eliminado del canal iónico mediante una despolarización intensa, y la actividad sincrónica en las fibras retinianas aferentes induce un nivel de despolarización suficiente para abrir los canales del receptor de NMDA. Una vez abiertos los canales, el Ca^{2+} fluye al interior de la célula y activa sistemas de segundo mensajero dependientes del calcio.

Se piensa que los cambios intracelulares provocados por la activación de los receptores de tipo NMDA estabilizan las sinapsis. En apoyo de esta idea, la separación de las columnas de fibras aferentes retinianas en el cerebro de la rana puede ser bloqueada por la exposición de las neuronas tectales a antagonistas de los receptores de glutamato del tipo NMDA. Por el contrario, la exposición de neuronas tectales a NMDA, que es un agonista de este receptor de glutamato, hace más intensa la organización columnar (Fig. 56-8). El factor crítico que subyace a la competición y la cooperación entre fibras retinianas aferentes en el cerebro de la rana parece ser la actividad nerviosa modelada. Así pues, la actividad nerviosa parece desempeñar un papel similar en el ajuste de los circuitos visuales, tanto en los mamíferos como en los vertebrados inferiores.

Estos hallazgos pueden ser interpretados como ejemplo de una idea propuesta en primer lugar por Donald Hebb en los años cuarenta. Las sinapsis se fortalecen cuando los elementos pre y postsináptico son activos de forma sincrónica. La idea de Hebb se ha incorporado a muchos modelos de competición y cooperación neuronal. De hecho, la volveremos a mencionar en el Capítulo 63 en conexión

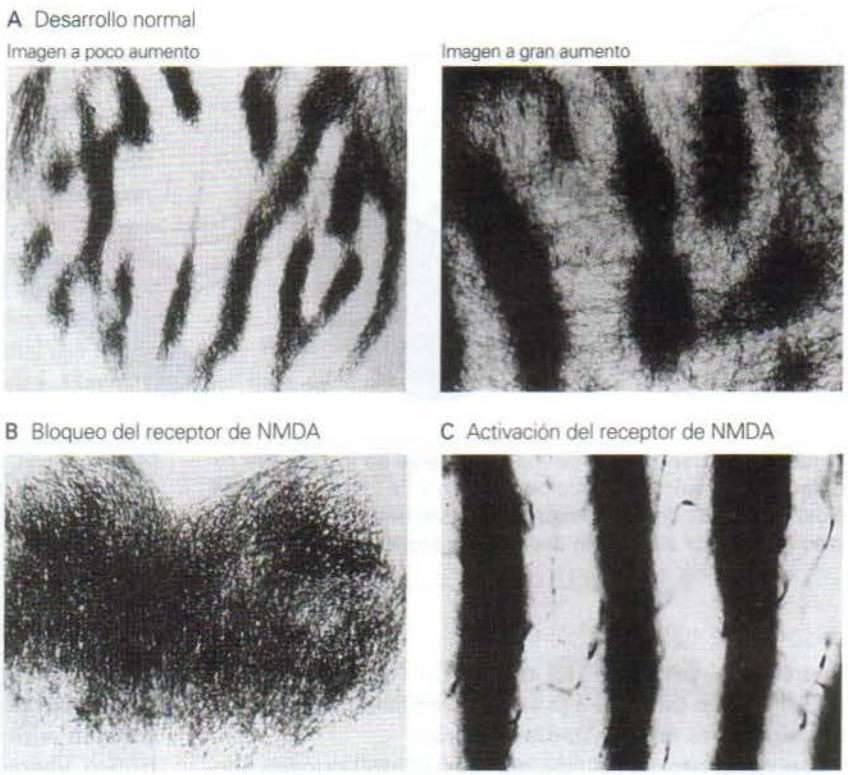


Figura 56-8. La actividad de los receptores de glutamato de tipo NMDA controla la separación de las fibras aferentes en el techo óptico de la rana. (Según Constantine-Paton y cols., 1990.)

A. Patrón de proyecciones retinianas separadas en el techo óptico de una rana con generación experimental de tres ojos.

B. El bloqueo de la actividad del receptor de NMDA mediante la coadministración de MK801, un bloqueante del canal de NMDA, y de NMDA impide la separación de los axones del ganglio retiniano.

C. Si se potencia la actividad del receptor de NMDA mediante la aplicación de NMDA solo, mejora la separación de las fibras aferentes procedentes del injerto y del ojo del huésped (compárese con el patrón normal en A). En estos experimentos, la separación queda revelada por el etiquetado de los axones de un ojo con un marcador de peroxidasa de rábano picante.

con los mecanismos celulares del aprendizaje y la memoria. También está en la base de varios modelos matemáticos de competición dependiente de la actividad entre las fibras aferentes de ambos ojos. Estos modelos simulan con notable precisión la separación de las columnas de predominio ocular durante el desarrollo.

La segregación de fibras aferentes retinianas al tálamo está dirigida *in utero* por la actividad nerviosa espontánea y sincronizada

Como sucede en la corteza, la organización de las fibras retinianas dirigidas al núcleo geniculado externo del tálamo también depende de la actividad nerviosa. En este núcleo, las fibras procedentes de ambos ojos se separan en capas alternativas, al igual que lo hacen sus axones en columnas de predominio ocular alternativo en la corteza cerebral (Fig. 56-9). Sólo que aquí la separación de las fibras a las capas geniculadas es ya completa antes del nacimiento. ¿Cómo se produce esto?

Como en la corteza, se puede impedir la separación de las fibras aferentes de cada ojo mediante la aplicación de tetrodotoxina al quiasma óptico, lo que indica que la actividad es esencial para la separación. Sin embargo, como ésta se produce antes del nacimiento, la fuente de actividad nerviosa esencial para ella no pueden ser los estímulos visuales sobre la retina. Más bien, como demostraron en primer lugar Lucia Galli y Lamberto Maffei, los axones de las neuronas retinianas son activos de forma espontánea *in utero*, mucho antes de que se abran los ojos.

En el embrión, las células ganglionares vecinas entre sí tienden a activarse de manera conjunta, descargando ráfagas sincrónicas que duran unos pocos segundos y van seguidas de períodos silentes de varios minutos de duración (Fig. 56-10). La activación espontánea pero sincrónica de un selecto grupo de fibras aferentes excita un grupo local de neuronas diana en el núcleo geniculado externo, y esta actividad sincronizada parece fortalecer esas sinapsis. Las sinapsis cercanas con fibras inactivas o asincrónicas se encuentran en desventaja. El descubrimiento de que grupos locales de neuronas del ganglio retiniano son espontáneamente activas *in utero* puede tener importantes consecuencias para el desarrollo del sistema visual y de otras vías funcionales en el cerebro.

La actividad presináptica sincronizada puede aumentar la liberación de factores neurotróficos por parte de las neuronas diana

¿De qué forma refuerzan la actividad sincrónica de las fibras presinápticas las sinapsis formadas por dichas fibras? Como ya se ha señalado, la activación de receptores de NMDA en las células postsinápticas puede generar en esas células señales tanto químicas como eléctricas. ¿De qué forma, pues, afectan esas señales al destino de las fibras? Una curiosa posibilidad es la de que las mismas neurotrofinas que controlan la supervivencia

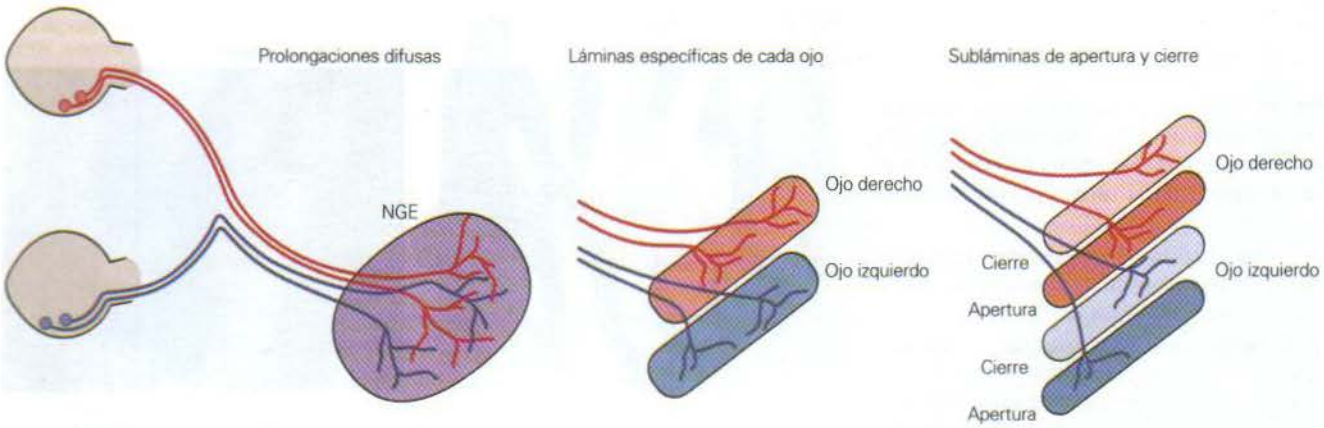


Figura 56-9. Separación de los terminales de los axones retinianos en el núcleo geniculado externo. En los primeros estadios, los axones de ambos ojos se mezclan entre sí. En estadios más tardíos, los axones de cada ojo se separan unos de otros. Más tarde aún, en algunos mamíferos como el hurón, los axones de las células de apertura y cierre de cada ojo se separan en subláminas diferentes. (Adaptado de Sanes y Yamagata, 1999.)

neuronal al principio del desarrollo (véase el Capítulo 53) afecten también a la supervivencia de las conexiones sinápticas en un estadio posterior.

Las neuronas del sistema nervioso central pueden liberar factores neurotróficos al despolarizarse, como ocurre cuando múltiples aferencias presinápticas procedentes de un ojo activan de forma sincrónica una neurona cortical. Las aferencias sincrónicas dirigidas a la misma célula diana podrían, por lo tanto, inducir un nivel de despolarización suficiente para aumentar la cantidad de factor trófico liberado por la célula postsináptica. Como los axones competidores procedentes de diferentes ojos, o incluso los axones de neuronas no vecinas del mismo ojo, se activan de forma asincrónica, no despolarizarían la célula postsináptica lo suficiente para aumentar la secreción del factor neurotrófico. En apoyo de esta idea, una generosa administración del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y de TN-4, que se unen al receptor trkB, bloquea la formación de columnas de predominio ocular (Fig. 56-11). De forma semejante, si se interfiere en la acción de los receptores de trkB también se bloquea la formación de esas columnas.

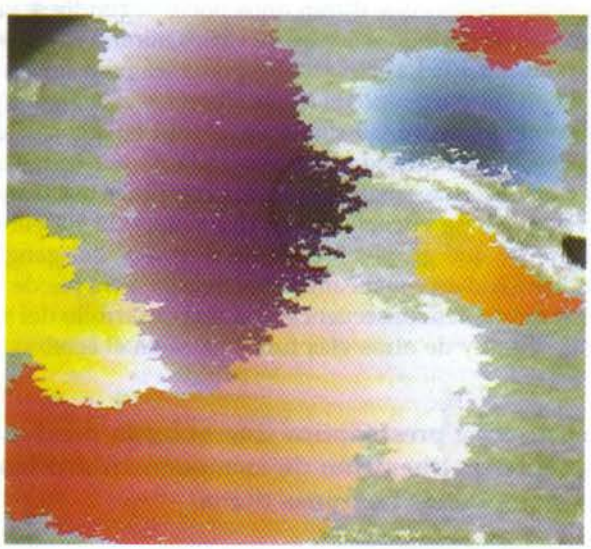


Figura 56-10. La actividad nerviosa espontánea se extiende sobre la retina en forma de ondas. Con un método de imagen fluorescente de los niveles de Ca^{2+} en la retina de un hurón marcada con un indicador sensible a Ca^{2+} se detectan ondas de actividad espontánea. Se muestran las propiedades espaciales y temporales de muchas ondas consecutivas, observadas a lo largo de varios minutos. Los diferentes colores corresponden a dominios individuales de la retina. (Según Meister y cols., 1991.)

Un problema de esta hipótesis es que los terminales nerviosos no cooperadores cercanos a los terminales que se activan de forma sincrónica podrían ser también capaces de captar las neurotrofinas liberadas por la célula postsináptica. Esta posibilidad podría disminuir si se produce un aumento transitorio de la endocitosis y la recuperación de la membrana en los terminales activos inmediatamente después de la liberación del transmisor. Estos procesos facilitarían la captación de los factores liberados por la neurona diana (véase el Capítulo 14), lo que daría ventajas a las neuronas activas (cooperadoras) sobre las inactivas (no cooperadoras). Por lo tanto, los terminales nerviosos que no se activan en fase con las fibras predominantes serían eliminados con mayor probabilidad (Fig. 56-12). Esta hipótesis no se ha demostrado en este punto, pero constituye un ejemplo de cómo los elementos bien examinados de los programas embrionarios precoces podrían, actuando de forma combinada, explicar la plasticidad detectada en los estadios de desarrollo más tardíos.

El desarrollo de las columnas de orientación puede estar dirigido por conexiones intracorticales precoces

Además de las columnas de predominio ocular, la corteza visual primaria tiene un conjunto particular de columnas relacionadas con la orientación de los estímulos visuales (véase el Capítulo 27). Las columnas específicas de la orientación son ya evidentes antes de que se abran los ojos, lo que sugiere que la actividad visual regulada no es necesaria para el establecimiento inicial del eje de orientación preferido de las células corticales. Hay dos estudios que apoyan esta idea. En uno de ellos, las columnas específicas de orientación se desarrollaron de forma idéntica en gatos normales y en otros privados de la visión de ambos ojos durante las tres primeras semanas de vida postnatal. Sin embargo, después de este período inicial las columnas de orientación degeneraron en los gatos privados de la visión. En otro estudio, se suturaron los párpados de gatos pequeños con una alternancia semanal, de forma que no recibieron nunca aferencias simultáneas durante el período crítico. Pese a ello, los mapas de orientación para los dos ojos fueron prácticamente idénticos. Estos estudios sugieren que la actividad visual regulada no es necesaria para la formación de los mapas de orientación, pero sí para su mantenimiento.

¿Cómo se forma el mapa precoz de las columnas de orientación? Las neuronas con una selectividad de orientación similar en diferentes regiones de la corteza son interconectadas por sinapsis tanto excitadoras como inhibidoras, con relativamente pocas fibras aferentes procedentes de células con diferente selectividad de orientación. Esas conexiones intracorticales existen antes de la formación de los mapas funcionales, por lo que pueden establecer la organización básica de las columnas específicas de orientación. Estas conexiones intracorticales podrían suministrar la información inicial requerida para la alineación de los mapas de orientación procedentes de los dos ojos. El desarrollo de estas conexiones intracorticales selectivas puede depender de la actividad espontánea de los axones que se dirigen a la corteza desde el núcleo geniculado externo.

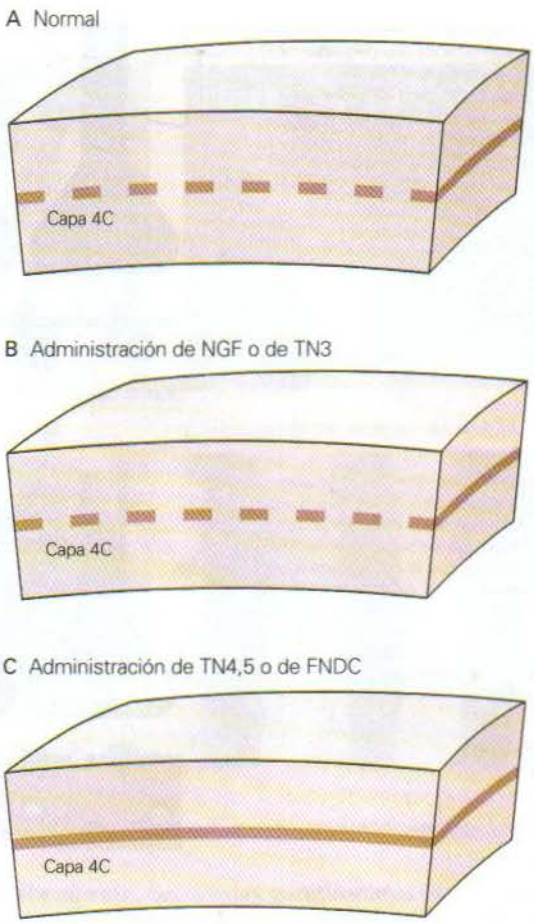


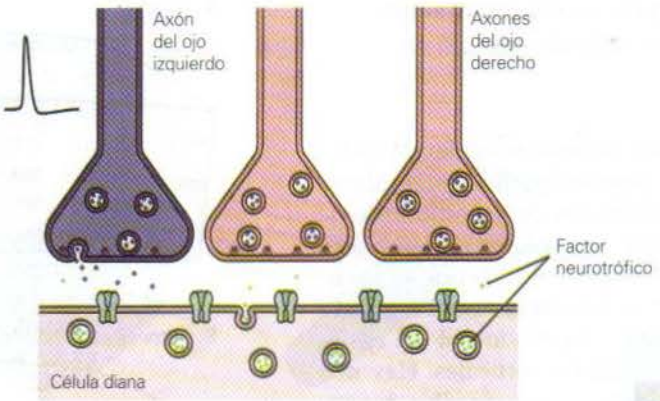
Figura 56-11. Las neurotrofinas regulan la formación de las columnas de predominio ocular. Se administraron neurotrofinas a unos gatos mediante infusión intracortical. Las fibras geniculocorticales quedaron marcadas tras la inyección de prolina en el ojo del mismo lado que el hemisferio infundido con neurotrofina. La infusión de NGF o de TN3 no afecta a la formación de la columna de predominio ocular. En cambio, la infusión de TN-4, 5 o de FNDC provoca la pérdida de esas columnas. (Modificado de Cabelli y cols., 1995.)

El ajuste fino de las conexiones dependiente de la actividad es una característica general de los circuitos del sistema nervioso central

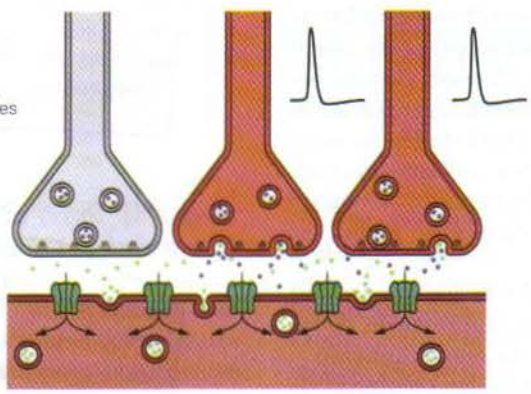
Ya hemos mencionado que la actividad nerviosa es fundamental para la adscripción de los axones de las dos retinas a láminas diferentes del núcleo geniculado externo y también a columnas diferentes de la corteza visual. La actividad también fortalece la colocación topográfica de los axones retinianos en sus objetivos centrales, cuestión a la que ya se hizo referencia en el Capítulo 54.

Estudios histológicos y fisiológicos en vertebrados inferiores han mostrado que el mapa que se forma inicialmente en el techo óptico es poco preciso, y que cada axón retiniano tiene amplias ramas que se superponen en el techo. Posteriormente, estas arborizaciones axonales disminuyen de tamaño y el mapa se hace más preciso. En el Capítulo 54 describimos de qué forma indicadores moleculares como las eph-cinasas y las efrinas guían a los axones a sus lugares apropiados en el techo. Esos indicadores no son, sin embargo, suficientes para la formación de un mapa preciso. Si se inhibe la actividad retiniana con la inyección intraocular de tetrodotoxina, sólo se forma el mapa inicial, poco preciso. Así pues, en ausencia de actividad, los indicadores moleculares pueden generar un ajuste topográfico impreciso de axones retinianos

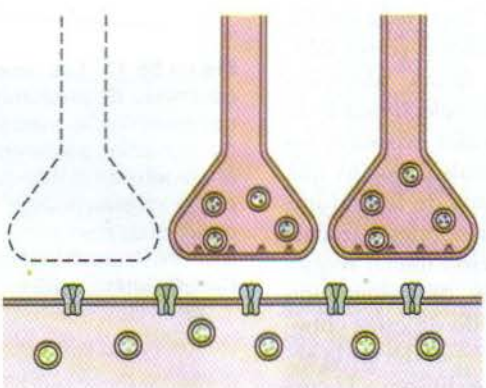
Los axones del ojo izquierdo se activan solos, lo que provoca una pequeña despolarización de la célula diana, insuficiente para activar los receptores de NMDA. Las pequeñas cantidades de factor neurotrófico normalmente disponibles no mantienen el axón.



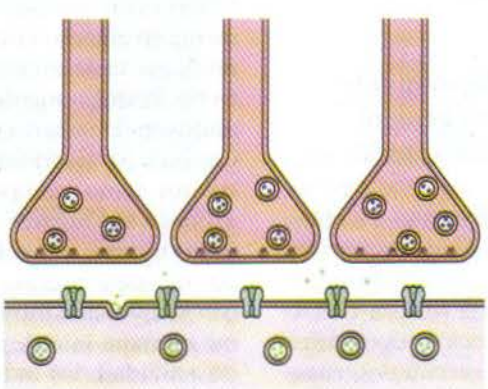
Los axones del ojo derecho se activan de forma sincrónica, lo que provoca una mayor despolarización de la célula diana y la activación de los receptores de NMDA. Esto determina que la célula diana libere cantidades crecientes del factor neurotrófico, que es captado por los terminales presinápticos activos procedentes del ojo izquierdo durante la recuperación endocítica de la membrana plasmática.

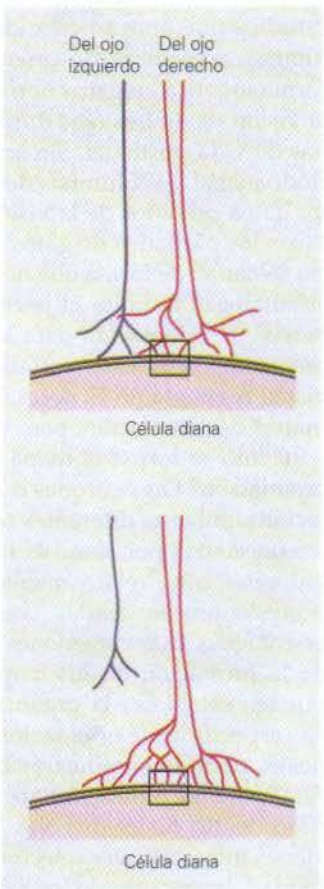


El axón inactivo procedente del ojo izquierdo, que no ha captado el factor neurotrófico, se retrae.



Las ramas axonales del ojo derecho, estimuladas por el factor neurotrófico, se extienden y ocupan el sitio diana que ha quedado vacante.





con dianas tectales, pero para que esos mapas sean precisos se necesita actividad.

¿No basta con que los axones sean activos para expresar o responder de forma óptima a las señales moleculares, o bien es necesario un patrón preciso de actividad? Muchos experimentos han mostrado que el patrón específico de actividad es fundamental. Por ejemplo, el mapa retinotectal se desarrolla de forma diferente en peces criados en un medio de laboratorio normal que en un tanque que sólo está iluminado por breves ráfagas de una luz estroboscópica. Aunque la intensidad total de la luz a la que está expuesto el pez es similar en los dos casos, el patrón resultante es muy diferente. En el pez de control las imágenes recaen en diversas partes de la retina según nada el pez en su estanque. Estas señales producen una actividad local sincrónica del tipo generado por las ondas de actividad espontánea que encontramos cuando estudiamos la retina de los mamíferos. Las células ganglionares vecinas tienden a activarse conjuntamente, y apenas hay relación con la activación de las células ganglionares distantes. En este pez de control el mapa se vuelve preciso. En cambio, en el pez expuesto a la iluminación estroboscópica casi todas las células ganglionares se activan de forma sincrónica y, como resultado de ello, el mapa retinotectal se mantiene impreciso.

Es probable que el mapa topográfico se afine gracias a la actividad sincrónica de las fibras aferentes vecinas. Cuando todos los axones se activan en sincronía, las neuronas del techo no pueden saber qué axones son vecinos, falla la afinación y el mapa sigue siendo impreciso. Así pues, junto con las señales moleculares se necesita actividad sincrónica para generar un mapa topográfico apropiado.

El sistema visual depende muy en particular, para su modelado, de la actividad, pero no es el único caso, ni mucho menos. Las conexiones auditivas también pueden ser afinadas o modificadas por la experiencia. Las fibras aferentes auditivas forman mapas tonotópicos de forma ordenada sobre las neuronas del núcleo coclear, el tubérculo cuadrigémino inferior y la corteza auditiva, de tal forma que las neuronas que responden mejor a frecuencias bajas se encuentran en un extremo de cada estructura, y las acordadas para frecuencias altas se encuentran en el otro borde. Estos mapas forman la base de nuestro sentido del tono. Además, las neuronas varían en cuanto a su sensibilidad a los sonidos sentidos por los oídos contralateral y homolateral, y el equilibrio entre ellos nos ayuda a determinar el punto del espacio horizontal del que procede el sonido (véase el Capítulo 30). Estos patrones auditivos son análogos a los mapas retinotópicos y a las representaciones de disparidad ocular, respectivamente, en el sistema visual.

Aunque los mapas tonotópicos pueden formarse en condiciones de silencio, la exposición de un animal al «ruido blanco» impide la afinación de las curvas de entonación de las neuronas del tubérculo cuadrigémino inferior, y la exposición a frecuencias específicas aumenta la representación de ellas en el mapa. Asimismo, las neuronas del tubérculo cuadrigémino inferior de las aves adquieren aferencias ajustadas a la frecuencia procedentes de ambos oídos de una forma que es independiente de la experiencia, pero si se atenúa la sensibilidad de un oído (con un tapón) se altera el equilibrio binaural. Aún no se ha probado si la experiencia actúa por medio de la activación sincrónica en esos casos, como lo hace en el sistema visual, pero es probable que sea así.

Figura 56-12 (página opuesta). **Modelo especulativo que muestra cómo la competencia entre neuronas podría intervenir en la afinación de las conexiones sinápticas de la corteza visual en desarrollo.** En este modelo, una sinapsis geniculocortical se estabiliza cuando los factores liberados por la célula cortical postsináptica estimulan o estabilizan el crecimiento de terminales presinápticos activos. En ausencia de actividad presináptica no hay más que un bajo nivel de liberación espontánea del factor neurotrófico por las neuronas corticales. La liberación de los factores de crecimiento aumenta cuando la neurona cortical postsináptica es despolarizada lo suficiente como para activar los receptores de NMDA. Sólo se produce un nivel alto de despolarización cuando hay actividad sincrónica entre los terminales presinápticos. El factor de crecimiento sólo puede ser captado en el terminal presináptico cuando el propio terminal es activo y la recuperación endocítica de la membrana vesicular está en marcha. Por lo tanto, los terminales presinápticos inactivos que compiten con los activos no podrán obtener cantidades suficientes de factor del crecimiento y en consecuencia se atrofiarán y acabarán por desaparecer de ese lugar. Los terminales presinápticos activos que captan los factores neurotrópicos crecen y aumentan la fuerza del contacto con la neurona cortical correspondiente.

En el desarrollo del comportamiento social existe un período crítico

Ha sido difícil demostrar una relación directa entre el desarrollo del sistema nervioso y el del comportamiento complejo. Sin embargo, la investigación sobre la formación de las columnas de predominio ocular ha proporcionado un vínculo importante entre estos dos aspectos. La visión binocular, necesaria para percibir la forma y la profundidad, se desarrolla después del nacimiento. Los estudios psicofísicos muestran que la visión estereoscópica *(estereopsia)* se desarrolla en el mismo período que la maduración de las columnas de predominio ocular, y que no aparece si se hacen manipulaciones para bloquear la llegada de las fibras aferentes binoculares apropiadas a las neuronas corticales. Este período posnatal representa probablemente un momento crítico en el desarrollo de la estereopsia, debido a que la experiencia sensitiva es fundamental para el desarrollo de las estructuras nerviosas que subyacen al comportamiento.

Al igual que el desarrollo del aparato sensitivo del cerebro depende de la experiencia sensorial en varios esta-

dios precisos, también el desarrollo del comportamiento social depende de la experiencia sensorial en períodos específicos del desarrollo nervioso. Una ilustración particularmente llamativa de la estrecha relación existente entre el desarrollo nervioso y el aprendizaje resulta evidente en el fenómeno de la *impronta*, una forma de aprendizaje de las aves que fue examinada en detalle por Konrad Lorenz en su estudio clásico. Inmediatamente después del nacimiento, las aves quedan apegadas de forma indeleble casi a cualquier objeto prominente en movimiento que se encuentre a su alrededor, normalmente su madre. El fenómeno de la impronta es importante para la protección de las crías. Aunque la impronta se adquiere de forma rápida y persistente, sólo puede producirse durante el breve período crítico que sigue a la eclosión del huevo. En algunas especies este período no dura más que unas cuantas horas.

La forma más fácil de mostrar que algunas experiencias sociales o perceptivas son importantes para el desarrollo humano consiste en el estudio de niños que han estado privados de esos estímulos al principio de su vida. Las historias fiables de bebés que fueron abandonados en el campo y que volvieron después a la sociedad humana nos describen niños sin lenguaje y con una mala adaptación social, por lo general irreversible.

La primera prueba evidente de que las interacciones sociales precoces con otros seres humanos son esenciales para un desarrollo social normal se obtuvo en los años cuarenta con el trabajo del psicoanalista René Spitz. Este autor comparó el desarrollo de los bebés criados en un hospicio con el de los criados en una guardería anexa a una prisión de mujeres. Ambas instituciones eran limpias y proporcionaban alimentación y atención médica adecuada a los niños. Los de la guardería de la prisión estaban todos cuidados por sus madres, quienes, pese a estar en la cárcel y separadas de sus familias, tendían a volcar su afecto hacia sus hijos en el escaso tiempo que se les concedía para ocuparse de ellos cada día. En cambio, los niños del hospicio eran cuidados por enfermeras, cada una de las cuales era responsable de varios bebés. Como resultado de ello, los niños del hospicio tenían mucho menos contacto con otros seres humanos que los de la guardería de la prisión.

Ambas instituciones también diferían en otro aspecto. En la prisión, las cunas estaban abiertas, de forma que los niños podían observar las actividades que se realizaban en la habitación; podían ver a otros niños jugar y observaban a sus madres y al personal del centro ocupándose de sus tareas. En el hospicio, los barrotes de las cunas estaban cubiertos por sábanas, que impedían a los bebés ver lo que sucedía fuera. Esto reducía de forma decisiva el ambiente de los niños. En efecto, los niños del hospicio vivían en condiciones de privación sensorial y social.

Un grupo de recién nacidos de cada institución fue objeto de seguimiento durante sus primeros años de vida. Al cabo de los 4 primeros meses, los niños del hospicio superaban a los de la guardería en varias pruebas del desarrollo. Sin embargo, al cabo del primer año, la capacidad motora e intelectual de los del hospicio había descendido muy por debajo de la de los niños de la guardería. Muchos de aquéllos habían acabado padeciendo un síndrome que Spitz denominó *hospitalismo* (hoy día conocido a menudo como *depresión anaclítica*). Estos niños vivían aislados y mostraban escasa curiosidad y alegría. Y lo que es más llamativo, tenían mayor tendencia a sufrir infecciones.

Al segundo y tercer año de vida, los niños de la guardería eran similares a los criados en familias normales y en su casa: andaban bien y hablaban sin trabas. En cambio, el desarrollo de los del hospicio seguía retrasado. Muy pocos niños de ese grupo eran capaces de andar y de hablar; y los que hablaban sólo decían unas pocas palabras. A esta edad los niños normales se mueven mucho, tienen un vocabulario de cientos de palabras y forman frases completas.

Este trabajo fue ampliado de forma importante en los años 60, cuando dos psicólogos, Harry y Margaret Harlow, estudiaron monos criados en aislamiento. Estos autores observaron que los monos aislados durante 6 a 12 meses desde su nacimiento estaban físicamente sanos, pero que su comportamiento era deplorable. Se pasaban todo el tiempo acurrucados en un rincón de su jaula y se balanceaban adelante y atrás como los niños autistas. No se relacionaban con otros monos, y tampoco luchaban, jugaban o mostraban ningún interés sexual. Por lo tanto, un período de aislamiento social de 6 meses en los primeros 18 meses de vida les causaba trastornos graves y persistentes del comportamiento. En comparación con ello, el aislamiento de un animal mayor durante un período de tiempo comparable no acarreaba consecuencias tan drásticas.

Es verosímil que las devastadoras consecuencias de la privación social precoz se deban a defectos estructurales del desarrollo cerebral, de la misma forma que la privación precoz del sentido de la vista provoca cambios en la organización de la corteza visual.

Resumen

Las conexiones entre las neuronas de las áreas sensitivas del cerebro se establecen a través de dos programas de desarrollo fundamentalmente diferentes: las señales directrices moleculares y la actividad nerviosa modelada. Las señales moleculares controlan la identidad neuronal, guían los axones desde regiones específicas de la periferia a regiones diana ampliamente definidas, e inician el establecimiento de conexiones sinápticas; sin embargo, una vez establecido el contacto sináptico, la continuación del desarrollo depende de la coordinación de la actividad nerviosa entre las neuronas pre y postsinápticas.

En el sistema visual, esta actividad modelada da como resultado la cooperación entre fibras aferentes del mismo

ojo y la competencia entre fibras aferentes del ojo opuesto. Las fibras aferentes de la misma región local de la retina de un ojo que terminan en una neurona cortical común tienen ventaja si se activan de manera sincrónica. La activación sincrónica fortalece las sinapsis de todas las fibras cooperadoras, mientras que las sinapsis de las fibras no cooperadoras entran en decadencia hasta que los terminales de los axones acaban por aislarse por completo. Como consecuencia de ello queda eliminada la superposición de las fibras procedentes de ambos ojos, y se produce su separación en columnas alternadas en la corteza.

La cooperación y la competencia entre axones influyen en la formación de las columnas de predominio ocular, sobre todo durante un período crítico del desarrollo. En este período, la segregación de fibras aferentes y el establecimiento de columnas de predominio ocular se ven notablemente afectados por el cambio del equilibrio de la actividad en las fibras procedentes de los dos ojos. Tras ese período crítico, las conexiones presentes se vuelven estables y están mucho menos predispuestas a tal modificación.

Además de ayudar al conocimiento de los mecanismos que lo dirigen, los estudios del desarrollo cortical revisados en este capítulo tienen importancia clínica. Por ejemplo, el tratamiento clínico del estrabismo, que es una pérdida del alineamiento de los ejes visuales de ambos ojos, cambió en cuanto se comprendieron los efectos del mismo sobre el desarrollo de la percepción visual. Además, los estudios sobre la formación de las columnas de predominio ocular sugieren cómo otras experiencias sensitivas más complejas al principio del desarrollo pueden modificar la formación de los circuitos y la estructura del cerebro en crecimiento. Los estudios del desarrollo sensitivo en general constituyen un llamativo ejemplo de cómo los factores genéticos y la experiencia, al actuar en estadios sucesivos sobre la maduración del cerebro, pueden alterar el desarrollo nervioso.

Eric R. Kandel
Thomas M. Jessell
Joshua R. Sanes

Lecturas seleccionadas

Constantine-Paton M, Cline HT, Debski E. 1990. Patterned activity, synaptic convergence, and the NMDA receptor in developing visual pathways. Annu Rev Neurosci 13:129-154.

Crair MC. 1999. Neuronal activity during development: permissive or instructive? Curr Opin Neurobiol 9:88-93.

Goodman CS, Shatz CJ. 1993. Developmental mechanisms that generate precise patterns of neuronal connectivity. Cell 72:77-98.

Katz LC, Schatz CJ. 1996. Synaptic activity and the construction of cortical circuits. Science 274:1133-1138.

Knudsen EI. 1984. The role of auditory experience in the development and maintenance of sound localization. Trends Neurosci 7:326-330.

Rakic P. 1981. Development of visual centers in the primate brain depends on binocular competition before birth. Science 214:928-931.

Shatz CJ. 1997. Neurotrophins and visual system plasticity. In: WM Cowan, TM Jessell, SL Zipursky (eds). *Molecular and Cellular Approaches to Neural Development*, pp. 509-524. New York: Oxford Univ. Press.

Wong ROL. 1999. Retinal waves and visual system development. Annu Rev Neurosci 22:29-47.

Referencias

Antonini A, Stryker MP. 1993. Rapid remodeling of axonal arbors in the visual cortex. Science 260:1819-1821.

Bonhoeffer T. 1996. Neurotrophins and activity-dependent development of the neocortex. Curr Opin Neurobiol 6:119-126.

Cabelli RJ, Hohn A, Shatz CJ. 1995. Inhibition of ocular dominance column formation by infusion of NT 4/5 or BDNF. Science 267: 1662-l 666.

Cohen-Corey S, Fraser S. 1995. Effects of brain-derived neurotrophic factor on optic axon branching and remodeling in vivo. Nature 378:192-196.

Constantine-Paton M, Law MI. 1978. Eye-specific termination bands in tecta of three-eyed frogs. Science 202:639-641.

Crair MC, Gillespie DC, Stryker MP. 1998. The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. Science 279:566-570.

Feller MB, Wellis DP, Stellwagen D, Werblin S, Shatz CJ. 1996. Requirement for cholinergic synaptic transmission in the propagation of spontaneous retinal waves. Science 272:1182-1187.

Frith V. 1989. *Autism: Explaining the Enigma.* Oxford: Basil Blackwell.

Galli L, Maffei L. 1988. Spontaneous impulse activity of rat retinal ganglion cells in prenatal life. Science 242:90-91.

Gödecke I, Bonhoeffer T. 1996. Development of identical orientation maps for two eyes without common visual experience. Nature 379:251-254.

Harlow HF. 1958. The nature of love. Am Psycho1 13:673-685.

Hata Y, Stryker MI? 1994. Control of thalamocortical afferent rearrangement by postsynaptic activity in the developing visual cortex. Science 265:1732-l 735.

Hebb DO. 1949. *Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory.* New York: Wiley.

Held R. 1989. Perception and its neuronal mechanisms. Cognition 33:139-154.

Hubel DH, Wiesel TN. 1977. Ferrier lecture: functional architecture of macaque monkey visual cortex. Proc R Soc Lond B 198:1-59.

Hubel DH, Wiesel TN, LeVay S. 1977. Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 278:377-409.

Kang H, Schuman EM. 1995. Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. Science 267:1658-1662.

Leiderman PH. 1981. Human mother-infant social bonding: Is there a sensitive phase? In: K Immelmann, GW Barlow, L Petrinovich, M Main (eds). *Behavioral Development: The Bielefeld Interdisciplinary Project*, pp. 454-468. Cambridge, England: Cambridge Univ. Press.

LeVay S, Stryker MP, Shatz CJ. 1978. Ocular dominance columns and their development in layer IV of the cat's visual cortex: a quantitative study. J Comp Neurol 179:223-244.

LeVay S, Wiesel TN, Hubel DH. 1980. The development of ocular dominance columns in normal and visually deprived monkeys. J Comp Neurol 191:1-51.

Lindholm D, Castren E, Berzaghi MP, Blochl A, Thoenen H. 1994. Activity-dependent and hormonal regulation of neurotrophin mRNA levels in the brain—implications for neuronal plasticity. J Neurobiol 25:1362-1372.

Meister M, Wong ROL, Baylor DA, Shatz CJ. 1991. Synchronous bursts of action potentials in ganglion cells of the developing mammalian retina. Science 252:939-943.

Miller KD, Chapman B, Stryker MP. 1989. Visual responses in adult cat visual cortex depend on N-methyl-D-aspartate receptors. Proc Natl Acad Sci U S A 856: 5183-5187.

Miller KD, Keller JB, Stryker MP. 1989. Ocular dominance column development: analysis and simulation. Science 245:605-615.

Moreau E. 1913. Histoire de la guerison d'un aveugle-ne. Ann Ocul 149:81-118.

Riddle DR, Lo DC, Katz LC. 1995. NT-4 mediated rescue of lateral geniculate neurons from effects of monocular deprivation. Nature 378:189-191.

Riesen AH. 1958. Plasticity of behavior: psychological aspects. In: HF Harlow, CN Woolsey (eds). *Biological and Biochemical Bases of Behavior*, pp. 425-450. Madison: Univ. Wisconsin Press.

Sanes JR, Yamagata M. 1999. Formation of lamina-specific synaptic connections. Current Opinion Neurobiology 9:79-87.

Shatz CJ. 1990. Impulse activity and the patterning of connections during CNS development. Neuron 5:745-756.

Shatz CJ, Stryker MP. 1988. Prenatal tetrodotoxin infusion blocks segregation of retino-geniculate afferents. Science 242:87-89.

Spitz RA. 1945. Hospitalism: an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. Psychoanal Study Child 1:53-74.

Spitz RA. 1946. Hospitalism: a follow-up report on investigation described in Volume 1, 1945. Psychoanal Study Child 2:113-117.

Udin SB, Fawcett JW. 1989. Formation of topographic maps. Annu Rev Neurosci 11:289-327.

Weliky M, Katz LC. 1997. Disruption of orientation tuning in visual cortex by artificially correlated neuronal activity. Nature 386:680-685.

57

Diferenciación sexual del sistema nervioso

La diferenciación sexual del aparato reproductor es una característica fundamental del desarrollo

- El desarrollo de los testículos depende de un factor de determinación testicular
- La diferenciación sexual de los genitales internos y externos depende de hormonas producidas por los testículos

El cerebro también sufre una diferenciación sexual dependiente de las hormonas

- Las hormonas de las gónadas ejercen efectos permanentes en el sistema nervioso central en desarrollo y efectos transitorios en el cerebro adulto
- La exposición a hormonas testiculares durante el desarrollo produce diferencias sexuales en el sistema nervioso central
- El estradiol es la hormona masculinizante para muchas características cerebrales sexualmente dimorfas

Las hormonas ejercen diversas acciones sobre el desarrollo del sistema nervioso central

- El estradiol puede impedir la muerte celular apoptótica en el núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica
- Las hormonas gonadales pueden inducir la muerte celular apoptótica en el núcleo periventricular anteroventral
- La acción de la testosterona sobre los músculos periféricos puede impedir la muerte neuronal en el núcleo espinal del bulbo cavernoso

Las modificaciones de la estructura cerebral inducidas por las hormonas no están limitadas al desarrollo embrionario

Diferencias sexuales específicas del cerebro controlan el comportamiento

Puede que la homosexualidad tenga una base genética y anatómica

Resumen

LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL del cerebro se ha demostrado de forma concluyente en muchas especies de mamíferos. ¿Existen también diferencias sexuales estructurales en el cerebro humano? Y en ese caso, ¿quedan determinadas antes o después del nacimiento? ¿Cuál es el significado funcional de esas diferencias? ¿Es la diferenciación sexual del cerebro un factor del desarrollo del comportamiento? Y en ese caso, ¿puede explicarse la homosexualidad por las variaciones de esa diferenciación?

En muchas especies de mamíferos el cerebro es intrínsecamente femenino (o, quizás, neutro). Las características masculinas de estructura y función se imponen al sistema nervioso central en desarrollo por la acción de hormonas testiculares durante un período específico, o muy posiblemente durante varios períodos específicos, del desarrollo. Aunque se han identificado muchas diferencias sexuales de la estructura del sistema nervioso central que dependen de las hormonas, el significado funcional de un gran número de ellas nos es desconocido. Algunas diferencias, como el control de la función de las gónadas y del comportamiento sexual, están claramente relacionadas con la reproducción. Otras diferencias, como las relacionadas con la función cognitiva en los seres humanos, son menos fáciles de explicar.

La diferenciación sexual del aparato reproductor es una característica fundamental del desarrollo

Comenzaremos estudiando la diferenciación sexual de los órganos reproductores, que ya ha quedado claramente desvelada en muchas especies de mamíferos, incluidos los seres humanos.

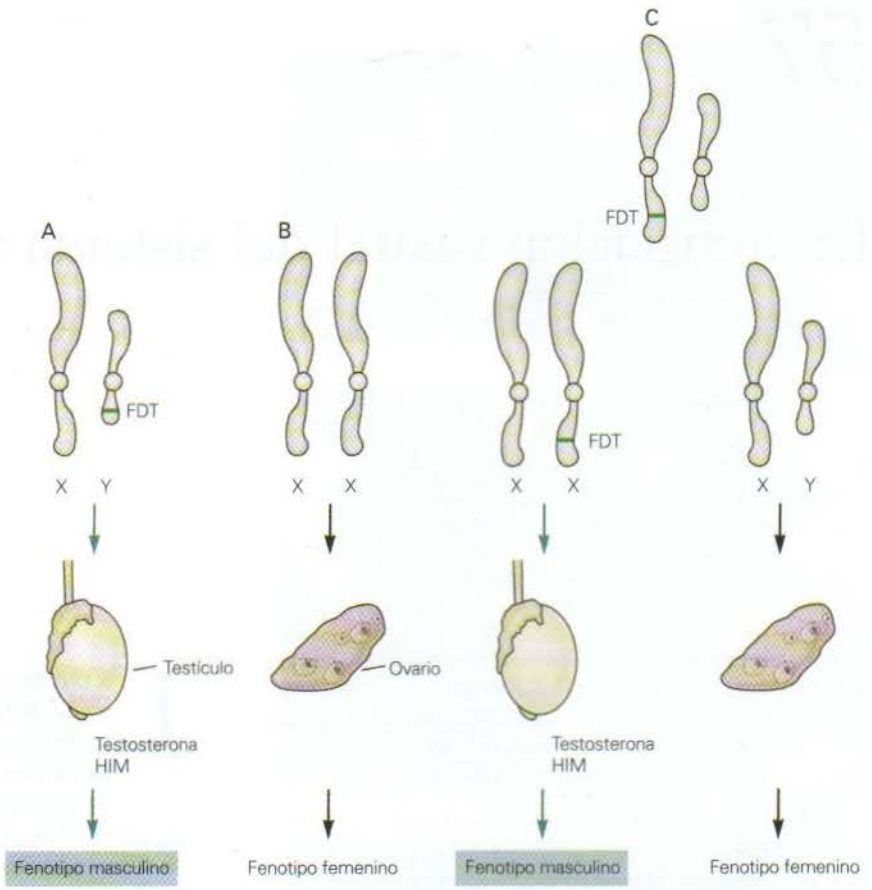


Figura 57-1. Representación esquemática de la determinación del sexo.

A. El cromosoma Y posee un gen (o varios genes) conocidos como *factor de determinación testicular* (**FDT**). El individuo XY cromosómicamente normal adquiere el fenotipo de un macho.

B. El individuo XX cromosómicamente normal desarrolla ovarios. La flecha negra aquí y en C indica «programa por defecto», o desarrollo que se produce en ausencia de FDT.

C. En la región homóloga de los cromosomas X e Y se produce un intercambio cruzado, de forma que el FDT queda localizado en el cromosoma X. Si estos cromosomas alterados están en una célula espermática que fecunda un óvulo, el individuo resultante será un macho XX o una hembra XY. **HIM** = hormona inhibidora del conducto de Müller.

El desarrollo de los testículos depende de un factor de determinación testicular

Las gónadas de los mamíferos se desarrollan a partir del revestimiento mesodérmico de la cavidad del celoma y del mesénquima subyacente. El revestimiento mesodérmico produce cordones de células que invaden el mesénquima. En un estadio precoz del desarrollo embrionario, las gónadas tienen una estructura idéntica en machos y hembras. Consta de una capa externa de células mesodérmicas, o corteza de la gónada indiferente, y una capa interna de mesénquima que constituye la médula de la gónada. Éste es el tejido que será invadido por cordones de mesodermo (los cordones sexuales). Éstos se ven a su vez invadidos por células germinales primordiales, de las que deriva la línea celular germinal (*espermatogonia* en los machos y *ovogonia* en las hembras), y que se diferencia en túbulos seminíferos (machos) y folículos (hembras).

¿Qué determina el tipo de célula germinal? El brazo corto del cromosoma Y contiene uno o varios genes, conocidos como factor determinante del testículo (FDT), que es el responsable de la diferenciación de la gónada indiferente en el testículo. Se desconocen los mecanismos por los que el FDT induce la formación de los testículos.

La región del cromosoma Y que contiene FDT es homóloga a otra región del cromosoma X, por lo que puede producirse un intercambio cruzado de material cromosómico. Por ello, una hembra con cromosoma XX puede desarrollar testículos y convertirse en un macho si uno de los cromosomas X porta el FDT, que es el requisito para la diferenciación masculina. De forma similar, un individuo XY, que en otro caso sería macho, puede desarrollar ovarios y convertirse en hembra si ha perdido el FDT en el cromosoma Y (Fig. 57-1). Por lo tanto, el sexo cromosómico no siempre predice con exactitud el sexo gonadal o, como veremos, el sexo fenotípico. Lo importante es la presencia de FDT activo en cualquiera de esos cromosomas.

En individuos XX (o XY) sin FDT, los cordones sexuales se ven invadidos, varias semanas antes de que comiencen a diferenciarse los testículos, por células germinales primordiales, que ahora formarán ovogonias. Por lo tanto, sin instrucciones proporcionadas por el FDT, se desarrollan ovarios.

La diferenciación sexual de los genitales internos y externos depende de hormonas producidas por los testículos

Al igual que no es posible predecir el sexo de un embrión de mamífero por la estructura de las gónadas indiferentes, tampoco puede determinarse por los precursores de los órganos reproductores internos. Durante un tiempo,

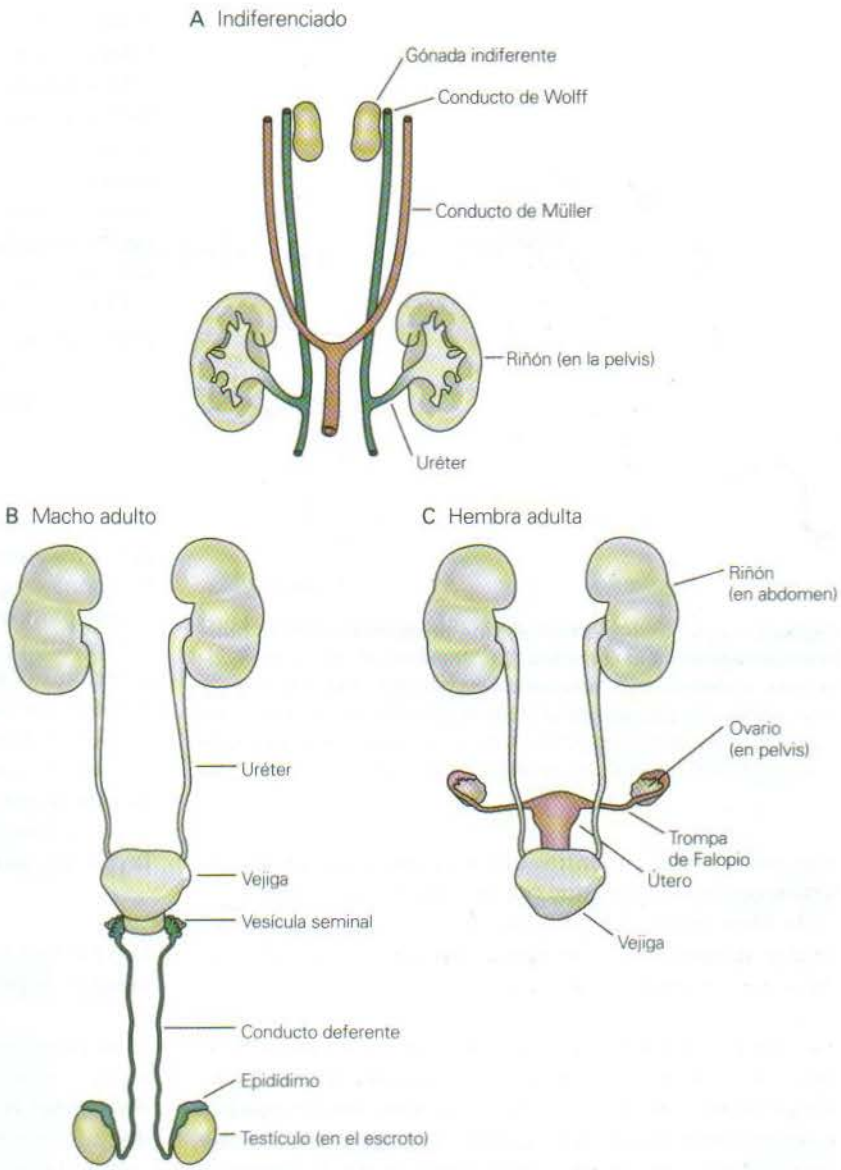


Figura 57-2. Diferenciación sexual de los conductos genitales.

A. Representación esquemática de los conductos de Wolff y de Müller en ambos sexos antes del inicio de la actividad testicular en el macho. Obsérvese que los uréteres y finalmente todo el sistema colector de los riñones derivan del conducto de Wolff.

B. En el macho adulto, el conducto de Wolff ha formado el epidídimo, la vesícula seminal y el conducto deferente. El conducto de Müller ha desaparecido, a excepción de un pequeño resto en la uretra prostática (no mostrado). Los testículos han descendido al escroto y los riñones han ascendido a la región abdominal alta. (El que el uréter y el conducto deferente tengan orificios finalmente independientes se debe a la forma en que se desarrolla la vejiga.)

C. En la hembra adulta, los conductos de Müller han formado las trompas de Falopio, el útero y la parte más profunda de la vagina. Sin estimulación hormonal, el conducto de Wolf ha desaparecido, a excepción de varios pequeños restos (no mostrados). Los riñones ascienden como en el macho, y los ovarios descienden a la pelvis.

tanto el conducto mesonéfrico (o de Wolff) que da origen a las estructuras masculinas (el conducto deferente, las vesículas seminales y el epidídimo) como el conducto paramesonéfrico (o de Müller), que da lugar a las estructuras femeninas, están presentes en el embrión (Fig. 57-2). ¿Qué factores son los responsables iniciales de la toma de esas decisiones del desarrollo? Los testículos producen la *hormona de inhibición del conducto de Müller* (HIM), que impide el desarrollo y la diferenciación de los órganos reproductores internos de la hembra, y la *testosterona*, que estimula el desarrollo y la diferenciación del conducto de Wolff.

Sin embargo, el desarrollo del conducto de Wolff no es tan sencillo como eso. En ambos sexos, el conducto de Wolff sirve durante un tiempo como conducto urinario funcional. El uréter y el sistema colector del riñón maduro se desarrollan a partir del conducto de Wolff. Este sistema de recogida de la orina se mantiene funcional en ambos sexos durante toda la vida. ¿Por qué este derivado urinario específico del conducto de Wolff no depende de la testosterona para continuar existiendo, mientras que los derivados reproductores sí lo hacen? No lo sabemos. Para el desarrollo y la diferenciación de los derivados reproductores del conducto de Müller o los urinarios del conducto de Wolff no se necesita ningún estímulo hormonal, ya sea testosterona o estrógeno.

El desarrollo de los genitales externos ofrece un cuadro similar, pero con una diferencia importante. Los posibles conductos reproductores internos están representados en el embrión por dos esbozos, uno «femenino» y

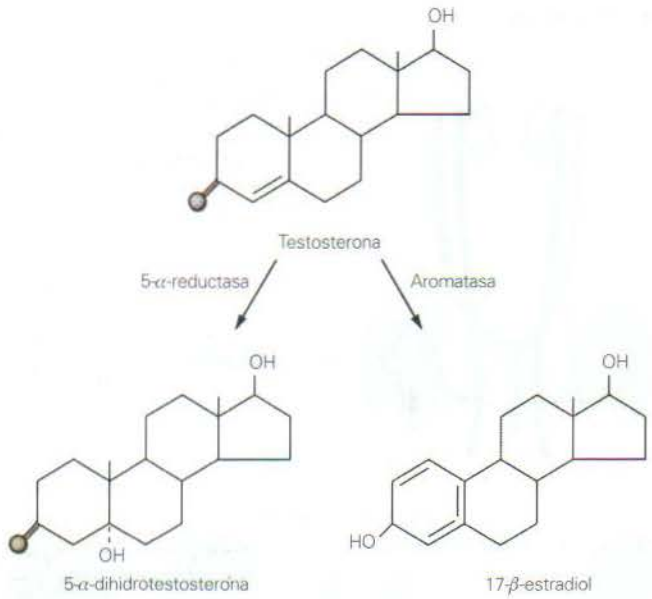


Figura 57-3. La testosterona es una prohormona de la dihidrotestosterona y el estradiol. Las alternancias de las moléculas esteroideas no son muy llamativas cuando se las representa en dos dimensiones pero en la realidad ocasionan cambios muy significativos y funcionalmente importantes de la estructura tridimensional, por ejemplo, en la unión a los receptores.

otro «masculino», mientras que los posibles genitales externos no lo están más que por un sencillo tubérculo fálico en la línea media, los pliegues ureterales y las protuberancias genitales. En respuesta a las hormonas testiculares, estos esbozos se diferencian en el pene, la uretra peniana y el escroto; en ausencia de este estímulo hormonal, esos mismos tejidos dan origen al clítoris y los labios vulvares. Así pues, los mismos tejidos pueden formar tanto los genitales externos de la hembra como los del macho. Es interesante señalar que la diferenciación masculina de los genitales externos es desencadenada por la hormona *dihidrotestosterona* (DHT), y no por la testosterona, la cual sólo sirve de prohormona de aquélla (Fig. 57-3). Como se explicará más adelante, la testosterona es también la prohormona del estradiol, una hormona esencial para la masculinización del cerebro de la rata.

Hay tres síndromes clínicos importantes para comprender la diferenciación sexual de los órganos de la reproducción y quizá también del cerebro (Cuadro 57-1). En el *síndrome de insensibilidad a los andrógenos*, los individuos XY tienen FDT, y por ello desarrollan testículos que producen testosterona, pero carecen de receptores andrógenos funcionales debido a mutaciones génicas autosómicas. Como resultado, los tejidos no pueden responder a la testosterona o la dihidrotestosterona, y los individuos afectados desarrollan genitales externos femeninos. Como la hormona inhibidora del conducto de Müller es un polipéptido, su acción no se ve afectada por la ausencia de receptores andrógenos, y los derivados de este conducto no se desarrollan. Por eso, estas mujeres XY no tienen trompas de Falopio, útero o cérvix, y su vagina está poco desarrollada.

El segundo síndrome, el déficit de 5-α-reductasa, también se presenta en individuos XY. La enzima 5-α-reductasa convierte la testosterona en dihidrotestosterona. Los individuos que carecen de esta enzima tienen testículos hormonalmente activos, pero sus genitales externos no están masculinizados. Por lo general, esos individuos son clasificados inicialmente como mujeres.

El tercer síndrome, la *hiperplasia suprarrenal congénita*, puede darse en ambos sexos. En el masculino, este síndrome ocasiona pubertad precoz, mientras que en el femenino altera el desarrollo normal de los genitales. En esta enfermedad, la corteza suprarrenal carece de una o más enzimas específicas necesarias para la síntesis del cortisol, cuyos niveles están regulados por el eje hipotalámico-hipofisario. Sin cortisol, las suprarrenales responden a mayores niveles de corticotropa (ACTH) y liberan hormonas suprarrenales androgénicas en cantidad suficiente para masculinizar los genitales. La masculinización genital puede provocar que el médico se confunda al atribuir el sexo e ¡identifique a un individuo genéticamente femenino como si fuera masculino con testículos no descendidos!

Estos tres síndromes son compatibles con el concepto de que el aparato reproductor es femenino «por defecto» y que se precisa la acción de la hormona esteroidea para la diferenciación masculina.

El cerebro también sufre una diferenciación sexual dependiente de las hormonas

Si el programa «por defecto» de la naturaleza para el aparato reproductor es femenino ¿sucede lo mismo con el cerebro? A lo largo de los últimos decenios ha resultado cada vez más evidente que el aparato reproductor depende del cerebro. Por eso, también se esperaba que las regiones del cerebro implicadas directamente en la reproducción pudieran sufrir una diferenciación sexual dependiente de las hormonas.

Hay regiones específicas del cerebro que desempeñan importantes funciones en el control del comportamiento reproductor, la función gonadal y la ovulación. De hecho, el concepto de diferenciación sexual del cerebro se empezó a establecer con estudios de las funciones reproductoras. En 1936, Carroll Pfeiffer demostró que los implantes testiculares en ratas hembra recién nacidas bloqueaban la ovulación de forma permanente. Pfeiffer llegó a la conclusión, de manera incorrecta, de que existe una diferencia sexual en la hipófisis anterior dependiente de las hormonas. Más tarde de demostró que la hipófisis masculina trasplantada debajo del hipotálamo en una hembra hipofisosectomizada mantiene la ovulación. Por lo tanto, la diferenciación sexual reside en el cerebro y no en la hipófisis.

Cuadro 57-1. Tres síndromes clínicos que ayudan a comprender la diferenciación sexual del aparato reproductor y del cerebro

	Insensibilidad a los andrógenos (testículo feminizante)	Déficit de 5-α-reductasa	Hiperplasia suprarrenal congénita (síndrome adrenogenital)
Sexo cromosómico	XY	XY	XX
Característica principal	Ausencia de receptores androgénicos funcionales	Ausencia de la enzima	Falta de la enzima (o enzimas) necesaria para la síntesis suprarrenal de cortisol y a veces de aldosterona
Gónada/función	Testículos/normal	Testítulos/normal	Ovarios/normal
Aspecto de los genitales			
Al nacer	Femenino	Femenino	Virilización variable
Después de la pubertad	Femenino	Virilización mínima o notable	Virilización variable (femenina, se corrige quirúrgicamente o con cortisol)
Órganos sexuales internos	Sólo los derivados del conducto de Wolff	Sólo los derivados del conducto de Wolff	Sólo los derivados del conducto de Müller
Identidad psicosexual	Femenina	Femenina o masculina	Femenina con algunos signos de masculinización

A continuación, Geoffrey Harris, Roger Gorski y Jackson Wagnor demostraron que la capacidad para ovular está en relación con la falta de testículos en los estadios neonatales. En ratas macho castradas cuando ya son adultas, un injerto ovárico en la cámara anterior del ojo no llega a ovular. Sin embargo, en machos castrados en los primeros días después del nacimiento, la ovulación sí se produce en el injerto ovárico cuando los animales llegan a ser adultos. La testosterona inyectada a ratas hembra durante la primera semana de la vida posnatal altera de forma permanente la actividad funcional del área preóptica interna del hipotálamo. El tratamiento con testosterona induce una esterilidad anovulatoria que no puede ser superada mediante estimulación eléctrica del área preóptica interna, pese a que esa estimulación tiene éxito en hembras normales a las que se les ha bloqueado la ovulación espontánea con fármacos.

Estos estudios con las llamadas hembras *androgenizadas* sugerían que la secreción de hormona luteinizante (HL) está regulada tanto por un sistema nervioso cíclico como tónico (véase el Cuadro 57-2 en la página siguiente). Tanto las ratas genéticamente masculinas como las femeninas androgenizadas parecen carecer de los mecanismos de control nervioso que ocasionan la secreción ovulatoria de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (HLHL). Como se describirá más adelante, esta diferencia sexual en el control de la liberación de HLHL puede tener una base neuroanatómica.

La exposición a las hormonas gonadales durante el desarrollo es también la responsable de dimorfismos en los mecanismos nerviosos que regulan el comportamiento sexual. Aunque existe un notable dimorfismo sexual en la regulación de HLHL, las ratas macho normales en ocasiones muestran componentes de un comportamiento sexual femenino, como el reflejo de lordosis, y las hembras manifiestan el típico comportamiento de cubrición del macho. Sin embargo, la castración de la rata macho al principio del desarrollo posnatal suprime el comportamiento sexual masculino en el adulto y realza de forma notable el femenino. Y a la inversa, si se exponen las ratas hembra recién nacidas a la testosterona se suprime de forma permanente el comportamiento sexual femenino y se realza el masculino. La diferenciación sexual de la regulación cíclica de la secreción de HLHL, y en un menor grado de los diferentes mecanismos que controlan el comportamiento sexual, es comparable a la de otros componentes del aparato reproductor. Por lo tanto, la vía «por defecto» para estos aspectos de la función cerebral también parece ser femenina.

La observación de que los machos presentan en ocasiones lordosis y las hembras reflejo de cubrición llevó a sugerir que las diferencias sexuales funcionales observa-

Cuadro 57-2. Consecuencias de la manipulación hormonal

Tratamiento	Edad en el momento del tratamiento	Patrón de secreción de LH	Reactividad conductal sexual		Número de sinapsis medulares en la APOI
			Hembra	Macho	
Hembras					
Controles	—	Cíclico	Alta	Baja	Alto
Testosterona	4.° día posnatal[a]	*Acíclico*	*Baja*	*Alta*	*Bajo*
Testosterona	16° día posnatal[b]	Cíclico	Alta	Baja	Alto
Machos					
Controles	—	Acíclico	Baja	Alta	Bajo
Castración	1.er día posnatal[a]	*Cíclico*	*Alta*	*Baja*	*Alto*
Castración	7.° día posnatal[b]	Acíclico	Baja	Alta	Bajo

Abreviaturas: LH = hormona luteinizante; APOI = área preóptica interna.
[a] Durante el período crítico de diferenciación sexual.
[b] Después del período crítico de diferenciación sexual.

das estaban determinadas por el «umbral» de activación hormonal o de desinhibición de los circuitos nerviosos que se creían presentes en ambos sexos. En aquella época no había pruebas de las diferencias sexuales estructurales dependientes de las hormonas en el sistema nervioso central. Sin embargo, como se expondrá más adelante, hay muchas diferencias sexuales en la estructura del cerebro que dependen de las hormonas, y probablemente están en el origen de las muchas diferencias en el comportamiento sexual que se han observado.

Las hormonas de las gónadas ejercen efectos permanentes en el sistema nervioso central en desarrollo y efectos transitorios en el cerebro adulto

Basándose en sus estudios sobre el comportamiento sexual del adulto tras su exposición a la testosterona al principio del desarrollo, Charles Phoenix y sus colaboradores propusieron distinguir entre los efectos transitorios (o de *activación)* de los esteroides gonadales sobre el cerebro maduro y los efectos permanentes (o de *organización)* de las hormonas durante ese período de la vida.

A menudo se piensa en la testosterona como en la hormona sexual masculina, y en los estrógenos y la progesterona como en las femeninas. Sin embargo, en realidad cada sexo tiene un equilibrio particular de varias hormonas, aunque la testosterona predomine en los machos y los estrógenos o la progesterona en las hembras. Cualquier diferencia sexual de la función o la estructura del cerebro establecida durante la diferenciación sexual se mantendrá en el adulto incluso tras una gonadectomía o tras exponer a los adultos de cualquier sexo a regímenes hormonales similares. Por el contrario, las diferencias sexuales debidas a los efectos de activación de los diferentes medios hormonales, si no están relacionadas con la diferenciación sexual *per se*, desaparecerán tras la gonadectomía o en presencia de un medio hormonal similar en ambos sexos.

¿De qué manera ejercen los esteroides gonadales acciones permanentes o transitorias sobre el cerebro? Los esteroides pueden actuar sobre las neuronas al menos de dos maneras. Una es la clásica vía que implica a los receptores de esteroides que activan o inhiben genes específicos tras su unión con aquéllos. Éste es el mecanismo que parece intervenir en los efectos organizativos de las hormonas. La segunda vía por la que los esteroides actúan sobre las neuronas implica la acción directa sobre la membrana celular, pero nuestros conocimientos sobre ella son menos completos.

La exposición a hormonas testiculares durante el desarrollo produce diferencias sexuales en el sistema nervioso central

La variedad de diferencias sexuales dependientes de hormonas en la función cerebral es más amplia de lo que parece por los ejemplos que hemos presentado hasta el momento. En muchas especies se han encontrado diferencias sexuales del comportamiento materno o paterno, así como del comportamiento agresivo o de territorialidad. Estos comportamientos están, por supuesto, relacionados íntimamente con la reproducción. Hay también, sin embargo, diferencias sexuales en la regulación de la ingestión de alimentos y el peso corporal, en el comportamiento social, lúdico y en campo abierto, y también en el aprendizaje y las actividades de la vida diaria.

Las diferencias sexuales de la función cerebral pueden, al menos en parte, ser el resultado de diferencias sexua-

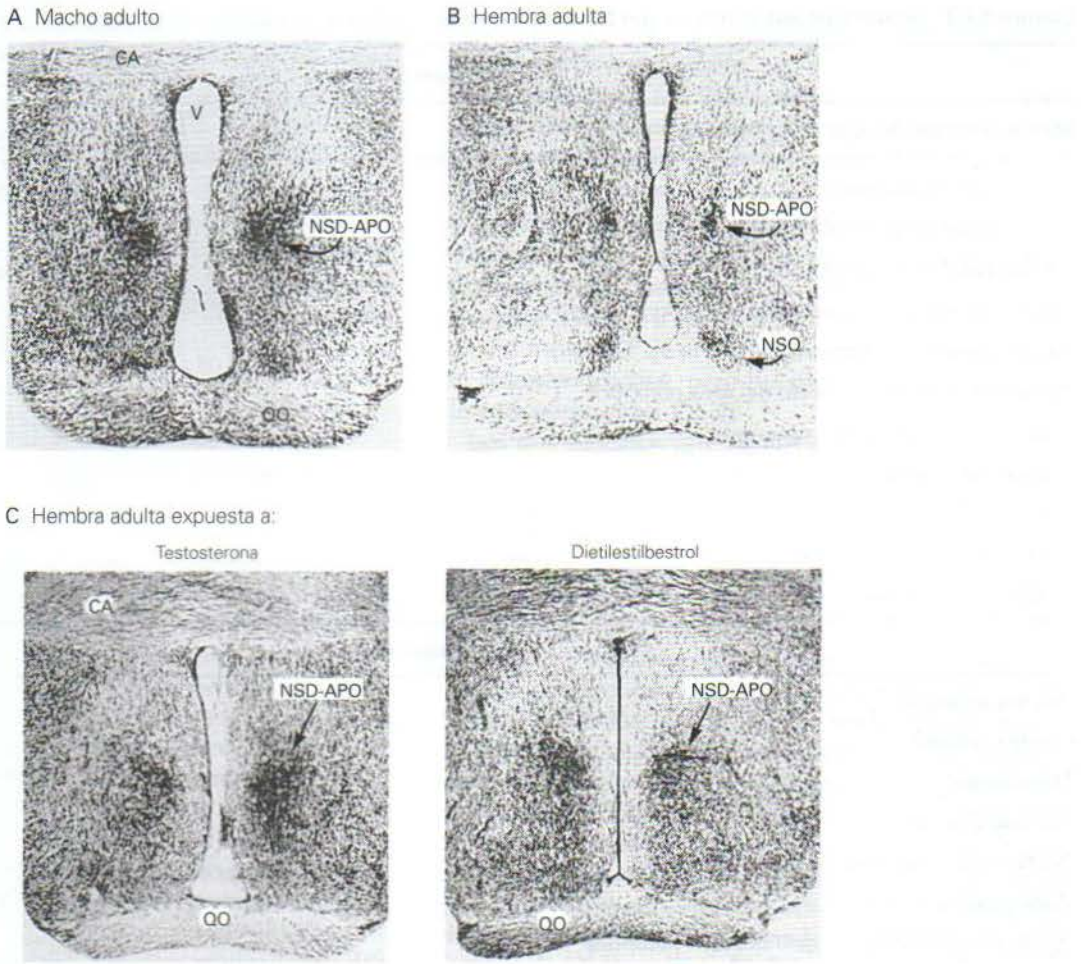


Figura 57-4. Las hormonas cambian la morfología neuronal. (Según Gorski, 1987.)

A-B. El núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica es mayor en las ratas macho adultas que en las hembras, como se ve en estos cortes frontales. Abreviaturas: **CA** = comisura anterior; **QO** = quiasma óptico; **NSQ** = núcleo supraquiasmático; **NSD-APO** = núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica; **V** = ventrículo.

C. Se expuso a ratas hembra adultas durante el período perinatal a testosterona o a un estrógeno sintético, el dietilestilbestrol. En ambos casos, el volumen y el número de neuronas del núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica aumentaron tras la exposición a la hormona.

les de la estructura del sistema nervioso central. En una región del área preóptica interna del hipotálamo existen diferencias sexuales en cuanto a la proporción de las sinapsis que se encuentran en las espinas o en los troncos de las dendritas tras la sección completa de las estrías terminales aferentes. En ratas manipuladas hormonalmente después del nacimiento, esta diferencia sexual estructural sigue exactamente la misma dirección (masculinización o feminización) que el control nervioso de la liberación de HLHL o del comportamiento sexual (Cuadro 57-2). Aunque esta diferencia estructural entre los sexos es sutil, el efecto de las hormonas testiculares es profundo.

En la rata existe una notable diferencia sexual en un grupo de neuronas conocidas como *núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica*. El volumen de ese núcleo es unas cinco veces mayor en el macho que en la hembra (Fig. 57-4). Como se detallará más adelante, el volumen del núcleo está determinado por la acción perinatal de las hormonas gonadales. Existen también diferencias sexuales del espesor de varias regiones de la corteza cerebral. El del lado izquierdo de la corteza es mayor en la rata macho que el del derecho, de forma que existe una mayor asimetría en ese sexo. Además, el número de neuronas en el esplenio del cuerpo calloso es mayor en las ratas hembra. También hay diferencias sexuales en neurotransmisores, neuropéptidos y neurorreguladores en varias regiones cerebrales. En la lista del Cuadro 57-3 pueden verse las diferencias sexuales de la estructura cerebral identificadas hasta el momento.

Cuadro 57-3. Diferencias estructurales del sistema nervioso central de la rata según el sexo

Volumen o tamaño	
Mayor en el macho que en la hembra	**Mayor en la hembra que en el macho**
Bulbo olfatorio accesorio	Núcleo periventricular anteroventral
Núcleo basal de la cintilla olfativa	Locus coeruleus
Núcleo basal de la cintilla olfativa	Núcleo paraestriado
Núcleo interno del núcleo amigdalino	
Núcleo preóptico interno	
Núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica	
Núcleo espinal del bulbo cavernoso	
Núcleo supraóptico*	
Núcleo ventromedial	
Corteza visual*	
Órgano vomeronasal	
Morfología sináptica	
Núcleo arqueado	
Cuerpo calloso*	
Hipocampo*	
Tabique externo	
Núcleo interno del núcleo amigdalino	
Área preóptica interna	
Núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica	
Núcleo supraquiasmático*	
Núcleo ventromedial	
Corteza visual*	

* No se ha estudiado la influencia perinatal del medio hormonal en estas diferencias sexuales; por lo tanto, es posible que reflejen los efectos de la activación del medio hormonal y no los organizativos.

El estradiol es la hormona masculinizante para muchas características cerebrales sexualmente dimorfas

Los estrógenos masculinizan la función cerebral en dosis inferiores a las de la testosterona. De hecho, la aromatización de la testosterona a estrógeno es un requisito de la masculinización. Pero ¿cuál es el papel de los estrógenos en el desarrollo del cerebro femenino?

En ratas recién nacidas de ambos sexos, el nivel de estrógenos en plasma es alto. Si los estrógenos son la hormona de la masculinización y si sus niveles plasmáticos son elevados durante el período crítico de la diferenciación sexual tanto en machos como en hembras, ¿por qué no se masculiniza el cerebro de las hembras?

En las ratas, una proteína hepática que se une a los estrógenos pero no a la testosterona está presente en grandes cantidades en la sangre durante las primeras semanas de la vida posnatal. Esta proteína, la α-fetoproteína, enlaza niveles fisiológicos plasmáticos de estrógenos y lo secuestra, protegiendo de esta forma al cerebro femenino de la exposición a esta hormona masculinizante (aunque se piensa que la inyección de estrógenos exógenos puede superar estos mecanismos protectores). En los machos, la testosterona testicular no se une a la α-fetoproteína, y por lo tanto puede penetrar en las neuronas, donde es aromatizada hacia estrógenos y donde ejerce su acción masculinizante. La *hipótesis de la protección* es compatible con el hecho de que la ovariectomía de ratas hembra recién nacidas no tiene ningún efecto evidente sobre la liberación de HLHL o el comportamiento sexual femenino. También es compatible con la hipótesis de que la vía de desarrollo del cerebro «por defecto» es femenina.

Sin embargo, hay varias observaciones experimentales que matizan esta interpretación. En primer lugar, los

estrógenos estimulan el crecimiento del axón en cultivos de explantes del hipotálamo, y de hecho son necesarias para el crecimiento de los axones de las neuronas que responden a ellos (Fig. 57-5). Además, el tratamiento antiestrogénico de las ratas hembra recién nacidas inhibe la ovulación normal y el reflejo de lordosis sin aumentar el comportamiento sexual masculino (es decir, la rata queda «desfeminizada», pero sin masculinizarse). Como podía esperarse, el tratamiento antiestrogénico de los recién nacidos disminuye la diferencia sexual del adulto en cuanto al volumen del núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica en los machos, pero también lo hace en las hembras. Por último, la α-fetoproteína puede realmente penetrar en algunas neuronas y liberar estrógeno.

Una interpretación de estos hallazgos es que el cerebro de la rata no es femenino de forma inherente, sino neutro. En especies en las que la diferenciación sexual del

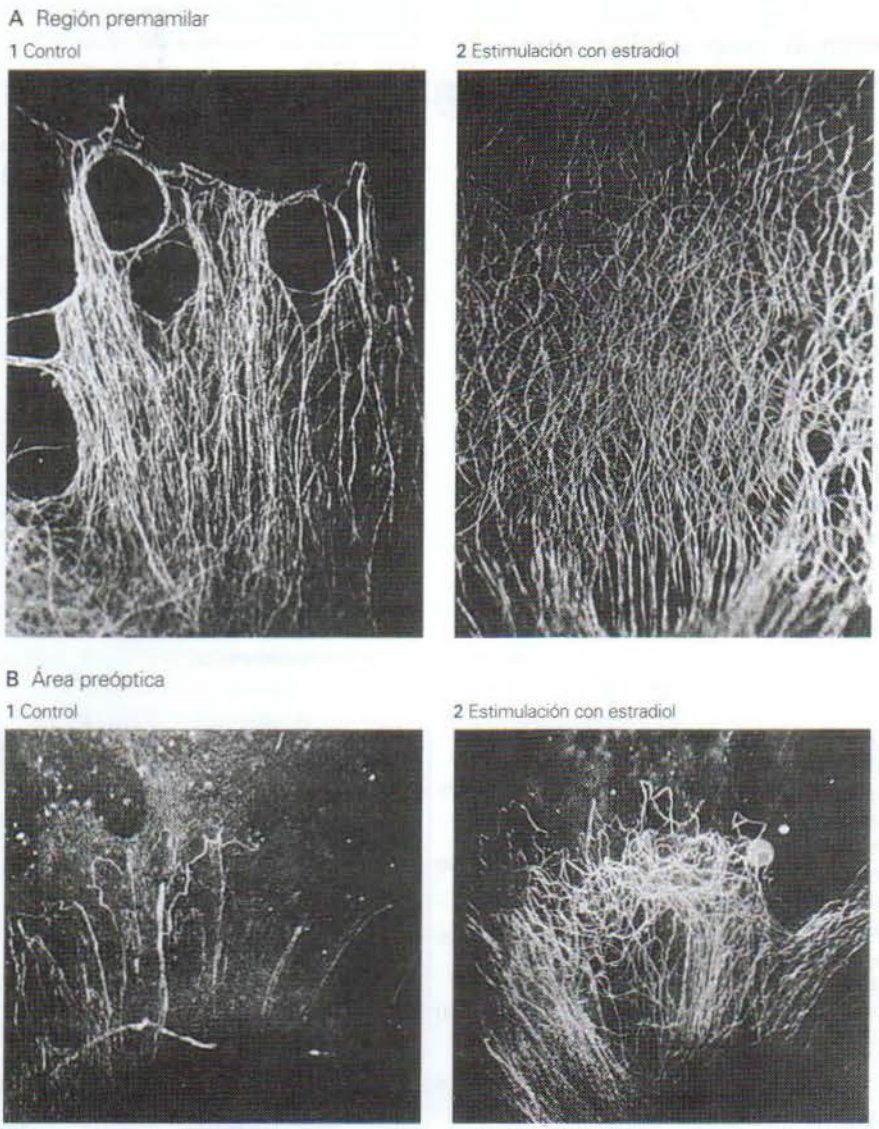


Figura 57-5. El crecimiento de los axones es estimulado por el estradiol. Estas microfotografías en campo oscuro con impregnación de plata de cultivos del hipotálamo de un ratón recién nacido, fueron tomadas tras unas tres semanas *in vitro*. En las cuatro fotografías los explantes están localizados inmediatamente por debajo del área de crecimiento del axón. (Según Toran-Allerand, 1976.)

A. Cultivo de la región premamilar. **1.** Incubación en un medio de control de suero de ternera fetal que contiene algo de estradiol. **2.** Incubación de la misma región del otro lado del cerebro sin adición de estradiol. El campo cubierto por el axón en crecimiento es casi tres veces mayor que en el cultivo del control.

B. Cultivo del área preóptica. **1.** Incubación más anticuerpos anti-estradiol. **2.** Cultivo incubado con anticuerpos anti-albúmina de suero bovino.

cerebro se produce después del nacimiento, la α-fetoproteína puede servir como fuente de estrógenos tras el parto, de forma que el cerebro de la hembra puede desarrollarse de forma normal. Según esta *hipótesis de la liberación*, se precisa cierta exposición a los estrógenos para que se desarrolle de forma normal el cerebro de la hembra. Los estrógenos necesarios para la diferenciación masculina del cerebro, derivado de la aromatización de la testosterona, se suman por tanto al estrógeno plasmático disponible.

Las hormonas ejercen diversas acciones sobre el desarrollo del sistema nervioso central

El estradiol puede impedir la muerte celular apoptótica en el núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica

El núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica de la rata tiene un volumen unas cinco veces mayor en el macho que en la hembra. La mayoría de las diferencias de este núcleo obedecen a la existencia de un mayor número de neuronas en el del macho. Es improbable que esta diferencia sexual esté programada en el genoma masculino, ya que la exposición perinatal a la testosterona o a un estrógeno sintético, el dietilestilbestrol, la corrige del todo (véase la Fig. 57-4). Por lo tanto, las hormonas por sí solas pueden masculinizar por completo el núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica.

¿Cómo puede producirse este aumento del número de neuronas? Se sabe que los esteroides impiden la muerte celular programada por apoptosis. En las hembras, el número de células dentro del componente posterior del núcleo disminuye de forma significativa entre el 4.° y el 10.° día posnatal. Esta disminución no se produce en machos o hembras intactos sometidos a un régimen de testosterona para inversión del sexo. Además, la incidencia de muerte celular apoptótica dentro de una subregión del núcleo es mayor y más prolongada en la hembra. Por otro lado, la administración a testosterona en machos castrados después del nacimiento suprime notablemente el número de muertes celulares apoptóticas (Fig. 57-6).

Las hormonas gonadales pueden inducir la muerte celular apoptótica en el núcleo periventricular anteroventral

El núcleo periventricular anteroventral de la rata es uno de los pocos cuyo volumen es mayor en la hembra que en el macho. La castración del macho al nacer elimina esta diferencia sexual, así como la administración de testosterona a la hembra. Aunque es evidente que hay una mayor incidencia de células apoptóticas en el macho en el estadio tardío del desarrollo embrionario, la diferencia sexual del volumen de ese núcleo no se detecta hasta cerca de la época de la pubertad. Por lo tanto, el desarrollo de esta diferencia puede deberse a una apoptosis induci-

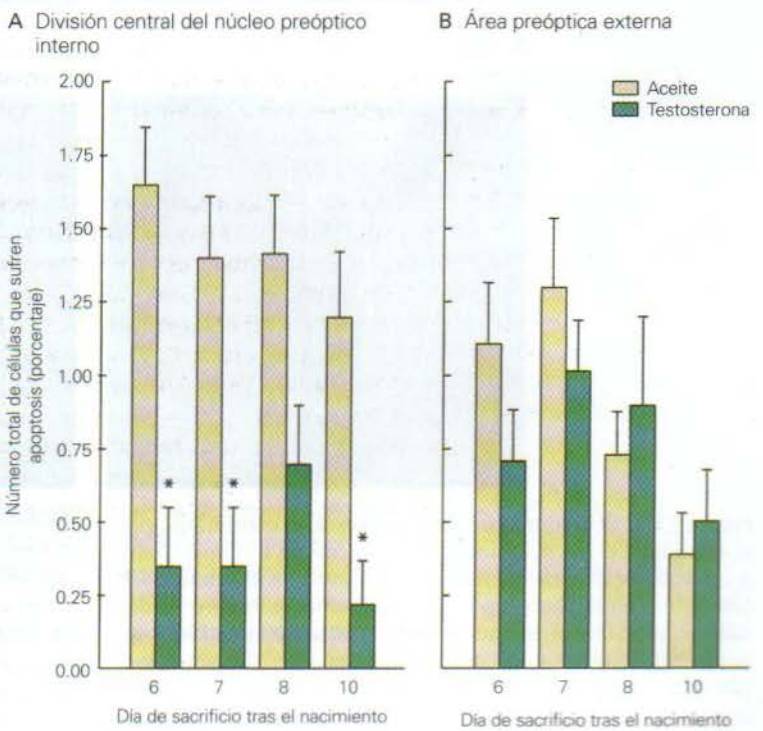


Figura 57-6. La testosterona exógena suprime la apoptosis en ratas macho castradas después del nacimiento. Las gráficas comparan la incidencia de apoptosis en dos regiones del hipotálamo, en dos grupos de ratas macho de diferentes edades (día del sacrificio). Todas las ratas fueron castradas el día en que nacieron. En el día 5 posnatal, un grupo fue tratado con aceite y el otro con 500 μg de propionato de testosterona. La apoptosis fue determinada por el método de marcado de la muesca del trifosfato de desoxiuridina terminal, que identifica la fragmentación del ADN antes de que la célula muera realmente. (Modificado de Davis y cols., 1996.)

A. Nivel de apoptosis en un subcomponente del núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica (la parte central del núcleo preóptico interno). Los **asteriscos** indican diferencias estadísticamente significativas en machos de la misma edad tratados con aceite.

B. Nivel de apoptosis en el área preóptica externa, de la que no se sabe que sea sexualmente dimorfa.

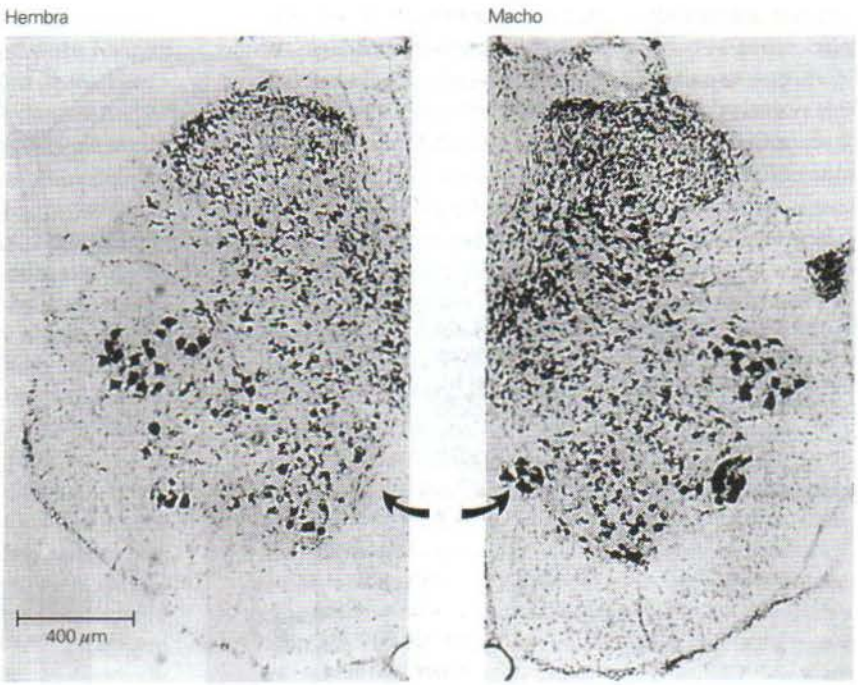


Figura 57-7. Importante diferencia anatómica entre las ratas hembra y macho. Estas microfotografías del quinto segmento lumbar de la médula espinal muestran que el núcleo espinal del bulbo cavernoso (**flecha**) está prácticamente ausente en la hembra. (Según Breedlove y Arnold, 1981.)

da por hormonas durante el desarrollo perinatal junto con cambios posteriores al llegar a la pubertad.

La acción de la testosterona sobre los músculos periféricos puede impedir la muerte neuronal en el núcleo espinal del bulbo cavernoso

Un pequeño número de neuronas motoras que forman parte del núcleo espinal del bulbo cavernoso inerva los músculos del pene. Este núcleo está ausente casi por completo en la médula espinal de la hembra (Fig. 57-7). Al nacer, ambos sexos poseen la musculatura y las neuronas del núcleo espinal del bulbo cavernoso, pero en las ratas hembra desaparecen durante la primera semana de vida. Los resultados de varios estudios indican claramente que es la testosterona, y no los estrógenos, la que mantiene la musculatura peniana. Este mayor grado de diferenciación muscular promueve la supervivencia de las neuronas motoras de este núcleo espinal.

Las modificaciones de la estructura cerebral inducidas por las hormonas no están limitadas al desarrollo embrionario

Las hormonas gonadales no sólo producen cambios estructurales del cerebro durante el desarrollo embrionario, sino también en los adultos. Quizá el ejemplo más llamativo de esto es el notable cambio estacional del comportamiento vocal (el canto) en los pájaros macho jóvenes. Cuando se inicia la actividad testicular al llegar a una nueva época de la reproducción, las dendritas se alargan y forman nuevas sinapsis. En las ratas hembra se producen cambios significativos en el número de sinapsis del hipocampo durante los cuatro días que dura el ciclo del estro (Fig. 57-8). En los seres humanos, dados los notables cambios de la estructura corporal, la personalidad y el despertar sexual que se producen durante la pubertad, es probable que también haya modificaciones estructurales en el sistema nervioso central durante ese período de la vida.

Diferencias sexuales específicas del cerebro controlan el comportamiento

¿Cuál es el significado funcional de las diferencias sexuales del cerebro? Las que se dan en la estructura anatómica del sistema de control del canto en las aves tiene una función evidente. Las hembras no cantan a menos que se las trate durante el desarrollo con hormonas gonadales, que desencadenan la masculinización de núcleos cerebrales específicos. En la rana *Xenopus laevis*, las diferencias sexuales de la estructura cerebral también parecen estar en relación con la vocalización. En el jerbo, el área sexualmente dimorfa del área preóptica del hipotálamo puede tener importancia para marcar el territorio. En la

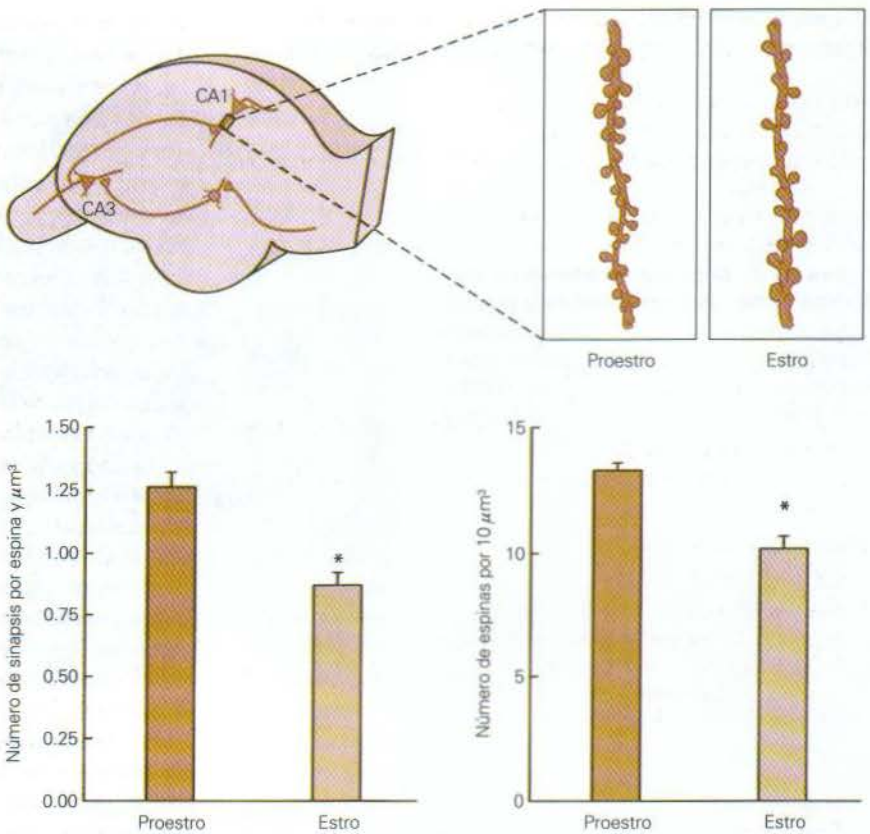


Figura 57-8. La densidad estimada de las sinapsis en las espinas dendríticas del estriado radiado (región CA1 del hipocampo) varía con el estadio del ciclo del estro. El **asterisco** indica una diferencia estadísticamente significativa. (Modificado de Wooley y McEwen, 1992.)

rata, el núcleo periventricular anteroventral puede que participe en la regulación de la secreción cíclica de HLHL, ya que las lesiones de este área impiden la ovulación.

También se han señalado varias diferencias sexuales estructurales en el ser humano (Cuadro 57-4), pero estas diferencias, y su importancia funcional, están peor establecidas que en los roedores. Se ha observado que el núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica de los seres humanos es significativamente mayor en los hombres que en las mujeres, y que en aquéllos incluye un mayor número de neuronas. Sin embargo, esta diferencia no se desarrolla hasta llegar a los cinco años de edad. Otro núcleo hipotalámico, el núcleo intersticial del hipotálamo anterior 3 (NIHA-3), es también mayor en los hombres que en las mujeres (Fig. 57-9).

Algunas diferencias sexuales de la función cognitiva han quedado demostradas. Los hombres realizan mejor que las mujeres tareas visoespaciales, y las mujeres llevan a cabo las tareas verbales mejor que los hombres. Aunque estas diferencias son estadísticamente significativas, a menudo se basan en un gran número de personas, y existe una superposición significativa de esas funciones entre los sexos. Una diferencia sexual realmente importante es que los niños superan a las niñas en una relación de 13 a 1 en la capacidad para el razonamiento matemático avanzado. Además, la función cerebral parece estar más lateralizada en los hombres que en las mujeres. Esto se observó por vez primera en clínica; las mujeres tienen más probabilidades de recuperar el habla tras un ictus que haya lesionado las áreas corticales del lenguaje.

Los estudios de individuos con enfermedades que trastornan la relación normal entre el sexo genético y la identidad psicosexual han resultado útiles para aportar información. Los hombres genéticos con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos (Cuadro 57-1) son psicosexualmente femeninos. Estas «mujeres» desarrollan fenotipos femeninos en la pubertad, debido a su actividad testicular y a la aromatización de la testosterona. Su psicosexualidad femenina está aparentemente de acuerdo con la idea de que el desarrollo sexual «por defecto» es femenino. Sin embargo, esta interpretación choca con la idea general de que los estrógenos son en realidad la hormona masculinizante en la diferenciación sexual del cerebro. Quizás los seres humanos tienen un cierto mecanismo protector, semejante a la α-fetoproteína, que protege el cerebro en desarrollo de la exposición a los estrógenos, o quizá éstos no son la hormona masculinizante en los seres humanos. Carecemos de estudios sobre la capacidad cognitiva de esas personas o sobre su estructura cerebral.

Cuadro 57-4. Probables diferencias estructurales del sistema nervioso central del ser humano según el sexo

Más grande en el hombre que en la mujer
- Componente central del núcleo basal de la estría terminal
- Componente del núcleo basal de la estría terminal que se tiñe de oscuro
- Segundo núcleo intersticial del hipotálamo anterior
- Tercer núcleo intersticial del hipotálamo anterior
- Núcleo sexualmente dimorfo del área preóptica
- Núcleo de Onuf de la médula espinal

Más grande en la mujer que en el hombre
- Comisura anterior (área sagital media)
- Cuerpo calloso (área sagital media)
- Istmo del cuerpo calloso (sólo comparable con el de hombres totalmente diestros)
- Masa intermedia (incidencia y área de superficie sagital media)

Mayor asimetría en el hombre
- Plano temporal

Diferencias de forma
- Esplenio del cuerpo calloso (más bulboso en las mujeres)
- Núcleo supraquiasmático (alargado en las mujeres, más esférico en los hombres)

Los hombres cromosómicos (XY) con déficit de 5-α-reductasa (Cuadro 57-1) constituyen un grupo interesante. Sin esta enzima, la testosterona no se convierte en dihidrotestosterona y los genitales externos no se masculinizan, sino que la uretra se abre para formar un seno urogenital semejante a una vagina. La exploración superficial del aspecto de los genitales externos determina que se les asigne el sexo femenino, pero una observación cuidadosa de los mismos revela que no se trata de una niña normal. El tratamiento habitual de este trastorno consiste en la castración y en continuar considerando a esa persona como mujer (estéril).

Cuando personas con este defecto enzimático alcanzan la pubertad, los testículos descienden, el clítoris aumenta de tamaño y se desarrolla un hábito masculino. En un grupo de 18 individuos considerados sin ambigüedad como niñas en la República Dominicana, 17 «cambiaron» su identidad psicosexual de mujer a hombre, lo que sugiere que, incluso en los seres humanos, la acción hormonal al principio del desarrollo, y quizás en la pubertad, puede superar los efectos psicológicos de haber sido educado como del sexo femenino. Esta interpretación concuerda con el concepto de que la diferenciación sexual del cerebro depende de las hormonas.

La historia clínica de ese tipo de personas ha sido motivo de controversia. Esos individuos han sido ridiculizados durante muchos años, y algunos investigadores dudan seriamente que fueran criados sin ambigüedad alguna como niñas, conclusión a la que se llegó en realidad tras el análisis restrospectivo de estudios realizados a lo largo de decenas de años. Además, en la República Dominicana es socialmente ventajoso ser hombre, y adoptar una identidad psicosexual masculina es una forma de adaptarse a la masculinización del propio cuerpo. En otras partes del mundo, los pacientes aceptan más fácilmente la castración y siguen siendo psicosexualmente mujeres. Quizá lo que nos enseña este síndrome es que los seres humanos reaccionan como individuos, y que hormonas, experiencias personales, aspecto corporal y, quizá, la actitud de los médicos, tienen importancia en esa reacción. Tampoco aquí hay estudios sobre las capacidades cognitivas o la estructura cerebral de los individuos con déficit de 5-α-reductasa que hayan adoptado o no una identidad psicosexual masculina.

En la hiperplasia suprarrenal congénita, la falta de una o de varias enzimas interfiere en la producción de hormonas corticosuprarrenales (p. ej., cortisol), y por ello esas personas están expuestas a un exceso de andrógenos. La elevación compensadora de la secreción suprarrenal induce la liberación de esteroides suprarrenales con una actividad androgénica suficiente para causar la masculinización de los genitales. Cuando se identifica, incluso en el hospital en el momento del nacimiento, este síndrome puede aliviarse mediante la administración de las hormonas que faltan. Estas personas expuestas a un exceso de andrógenos antes del tratamiento tienen que ser tratadas con cortisol durante toda la vida, lo cual podría afectar psicológicamente a su comportamiento. Estas muchachas son a menudo «marimachos» y juegan con mayor frecuencia con los juguetes preferidos por los muchachos. En la edad adulta, entre estas mujeres existe una mayor incidencia de comportamiento lesbiano.

Hasta el momento, el estudio de estos trastornos clínicos no ha apoyado con claridad la posible importancia de las hormonas en la diferenciación sexual del comportamiento en el cerebro humano.

Puede que la homosexualidad tenga una base genética y anatómica

Una de las características sexualmente más dimorfas del comportamiento humano es la propia sexualidad. ¿Es responsable la diferenciación sexual del cerebro de esta diferencia fundamental del comportamiento humano? Aquí de nuevo, el estudio de la cuestión resulta difícil, pero quizá puedan conseguirse progresos estudiando individuos que presentan un comportamiento atípico.

Uno de esos comportamientos es el del transexualismo. Un transexual es una persona de un sexo genético y fenotípico que se cree psicológicamente del otro sexo y que decide someterse a un cambio quirúrgico de sus genitales. Dick Swaab y sus colaboradores han estudiado el núcleo central del núcleo basal de la estría terminal, que en los estudios de necropsia aparece con un volumen

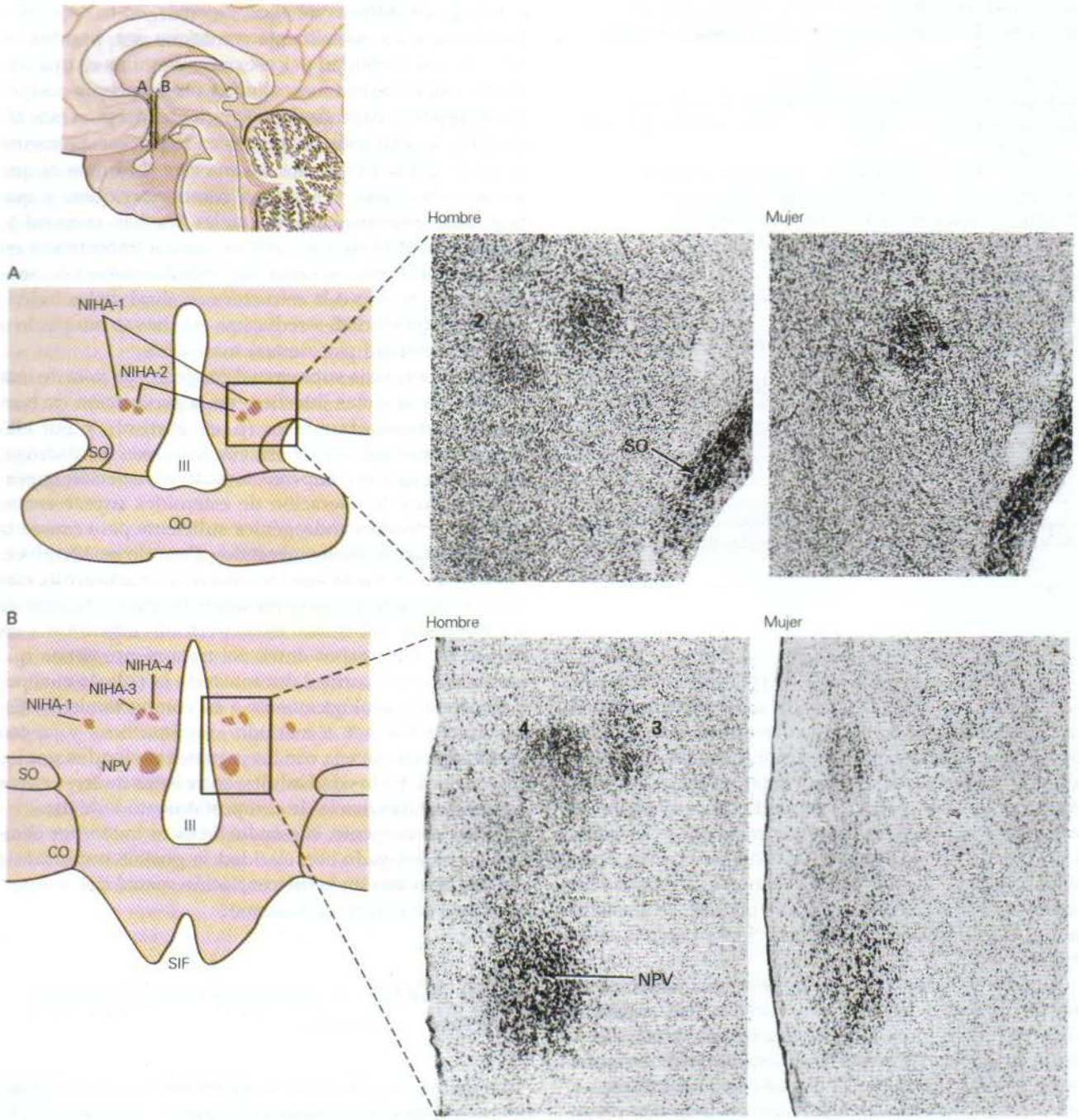


Figura 57-9. Los cuatro núcleos intersticiales de la parte anterior del hipotálamo (NIHA 1 a 4) en el cerebro humano. La sección de la parte A está situada unas 800 μm por delante de la B. En las microfotografías de A y B se compara el hombre (**izquierda**) con la mujer (**derecha**). Abreviaturas: **SIF** = seno infundibular; **CO** = cintilla óptica; **QO** = quiasma óptico; **NPV** = núcleo paraventricular; **SO** = supraóptico; **III** = tercer ventrículo. (Según Gorski, 1988.)

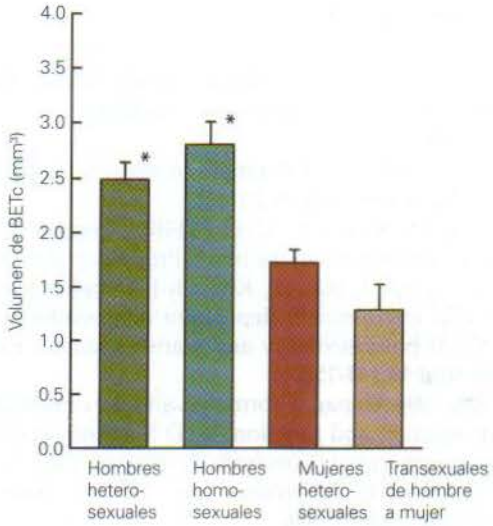


Figura 57-10. Volumen de la parte central del núcleo basal de la estría terminal (BETc) en cuatro grupos sexualmente diferentes: hombres presuntamente heterosexuales y homosexuales, mujeres presuntamente heterosexuales y seis transexuales operados para pasar de hombre a mujer. El volumen del núcleo se calculó por la densidad de la inervación del polipéptido intestinal vasoactivo, que a su vez estaba cuantificada por inmunohistoquímica.

* Significativamente mayor que en mujeres o transexuales. (Basado en Zhou y cols., 1995.)

mayor en los hombres que en las mujeres. El volumen del núcleo no varía con la orientación sexual en los hombres, pero en los transexuales operados para pasar de hombre a mujer se reduce hasta tener el propio de la mujer (Fig. 57-10). Aunque estos hallazgos plantean las mismas dificultades que los basados en la exploración necroscópica del cerebro humano, sugieren la posibilidad de que trastornos de la diferenciación del cerebro podrían provocar el transexualismo.

Una gran parte de la investigación reciente se ha centrado en la correlación nerviosa de la homosexualidad. Los hombres y las mujeres homosexuales se suelen considerar a sí mismos como hombres o mujeres, respectivamente. Por lo tanto, al contrario del transexualismo, en ellos no hay discordancia entre el «sexo cerebral» y el sexo fenotípico. Sin embargo, el proceso de diferenciación sexual del cerebro no tiene por qué ser del tipo de todo o nada. De hecho, parece ser que implica a varios procesos independientes, como el de masculinización en oposición a desfeminización, cada uno con sus diferentes características temporales, dependencias hormonales y sitios neuroanatómicos. Es concebible que un cambio en la producción o la respuesta hormonal puedan alterar la diferenciación sexual de una parte del cerebro pero no de otra, y contribuir de esta manera a una orientación homosexual.

Se han reconocido tres diferencias estructurales entre el cerebro de los hombres homosexuales y el de los aparentemente heterosexuales. Se ha observado que el núcleo supraquiasmático tiene un mayor volumen y contiene más neuronas en los hombres homosexuales que en un grupo de referencia de heterosexuales. El núcleo hipotalámico NIHA-3, que tiene un mayor volumen en los hombres que en las mujeres, es mayor en los hombres heterosexuales que en los homosexuales. Por último, el área de la sección transversal sagital media de la comisura anterior, que es mayor en las mujeres que en los hombres, es aún mayor en un grupo de hombres homosexuales. Sin embargo, en todas esas diferencias existe una considerable superposición entre los grupos que se comparan, y será preciso aguardar a su confirmación.

Aunque sigue siendo verosímil que las alteraciones de la diferenciación sexual del cerebro dependiente de las hormonas contribuya a la homosexualidad, también hay pruebas de que puedan estar implicados en ello factores genéticos. El índice de concordancia de homosexualidad es relativamente elevado para hombres y para mujeres. El índice de concordancia en gemelos, es decir la aparición de homosexualidad en los dos gemelos, es mucho mayor cuando se trata de gemelos idénticos que entre los no idénticos, y es aún menor entre los hermanos adoptados de individuos homosexuales (Cuadro 57-5).

Utilizando el análisis del árbol genealógico, Dean Hamer y sus colaboradores sólo observaron una incidencia insólitamente elevada de homosexuales entre tíos y primos maternos de hombres homosexuales. Esto impulsó a Hamer a realizar un análisis de ligamiento génico del cromosoma X en 40 pares de hermanos homosexuales. De esos 40 pares, 33 habían heredado los mismos marcadores cromosómicos de una región en un extremo del cromosoma X conocida como Xq28. Por lo tanto, puede que uno o más genes de Xq28 sean los que predisponen a un individuo a la homosexualidad masculina.

Cuadro 57-5. Concordancia de homosexualidad en gemelos

	Hombres[a]	Mujeres[b]
Gemelos monocigotos	(29/56) 52 %	(34/71) 48 %
Gemelos dicigotos	(12/54) 22 %	(6/37) 16 %
Hermanos adoptados del mismo sexo	(6/57) 11 %	(2/35) 6 %
	Hombres[c]	**Mujeres[c]**
Gemelos monocigotos	(22/34) 65 %	(3/4) 75 %
Gemelos dicigotos		
Hombre/hombre	(4/14) 29 %	
Hombre/mujer	(3/9) 33 %	

[a] Bailey y Pillard, 1991.
[b] Bailey y cols., 1993.
[c] Whitman, Diamond y Martin, 1993.

Durante muchos años, el debate sobre las causas de la homosexualidad ha estado centrado en término de naturaleza frente a educación. ¿Está determinada la homosexualidad por la elección, es decir por factores de la experiencia, o por factores biológicos como hormonas o genes? Es probable que lo uno y lo otro estén implicados en ello. Es improbable que un rasgo complejo del comportamiento, como la orientación sexual, esté causado por un único gen, una única alteración de la estructura cerebral inducida por hormonas o una única experiencia vital. La etiología de la homosexualidad —y de la heterosexualidad— debe ser multifactorial. Está aún por demostrar que la diferenciación sexual del cerebro sea o no un factor importante de la homosexualidad.

Resumen

En muchos animales de laboratorio, el sistema nervioso central parece ser femenino de forma inherente, aunque puede ser necesaria una mínima exposición a los estrógenos para el desarrollo completamente normal del cerebro femenino. Sin embargo, está muy claro que para que el cerebro de los mamíferos tenga las características funcionales y estructurales típicas del macho de la especie, el cerebro en vías de desarrollo *tiene* que verse expuesto a hormonas testiculares y, en muchas especies, de forma específica al estrógeno derivado de la aromatización de la testosterona.

Sin embargo, los efectos morfológicos de los esteroides gonadales no se limitan a procesos que suceden durante el desarrollo (que es el período en el que se producen los efectos organizativos clásicos de los esteroides gonadales). La actividad gonadal puede inducir cambios estacionales, e incluso más rápidos, de la neuroanatomía, como sucede con el ciclo del estro, de cuatro días, en la rata hembra. También es probable que se produzcan en la pubertad cambios llamativos de la estructura del sistema nervioso central, ya sean permanentes o transitorios. La influencia de las hormonas en el sistema nervioso central es, por lo tanto, *dinámica*.

Los estudios realizados con animales de experimentación sugieren con claridad que el cerebro humano también sufre una diferenciación sexual durante el desarrollo inducida por las hormonas. Aunque hasta el momento las diferencias sexuales observadas en la función cognitiva de los seres humanos no parece estar relacionada con la función reproductora, los biólogos de la evolución podrán ser algún día capaces de explicar el efecto más bien amplio de las hormonas testiculares sobre el desarrollo del cerebro mediante una teoría coherente que explique la función que desempeñan las hormonas en el desarrollo de las funciones cognitiva y reproductora.

Roger A. Gorski

Lecturas seleccionadas

Byne W, Parsons B. 1993. Human sexual orientation. The biologic theories reappraised. Arch Gen Psychiatry 50:228-239.

De Vries GJ. 1990. Sex differences in neurotransmitter systems. J Neuroendocrinol 2:1-13.

De Vries GJ, De Bruin JPC, Uylings HBM, Corner MA (eds). 1984. Sex differences in the brain. Prog Brain Res 61:1-516.

Dörner G, Poppe I, Stahl F, Kolzsch J, Uebelhack R. 1991. Gene and environment-dependent neuroendocrine etiogenesis of homosexuality and transsexualism. Exp Clin Endocrinol 98:141-150.

Gorski RA. 1996. Gonadal hormones and the organization of brain structure and function. In: D Magnusson (ed). *Lifespan Development of Individuals: Behavioral, Neurobiological, and Psychosocial Perspectives*, pp. 315-340. New York: Cambridge Univ. Press.

Goy RW, McEwen BS. 1980. *Sexual Differentiation of the Brain*. Cambridge, MA: MIT Press.

Guillamón A, Segovia S. 1996. Sexual dimorphisms in the CNS and the role of steroids. In: TW Stone (ed). CNS *Neurotransmitters and Neuromodulators: Neuroactive Steroids*, pp. 127-152. Boca Raton, FL: CRC Press.

Hines M. 1993. Hormonal and neural correlates of sex-typed behavioral development in human beings. In: M. Havg (ed). *The Development of Sex Differences and Similarities in Behavior*, pp. 131-149. Netherlands: Kluwer.

Kelly DB. 1988. Sexually dimorphic behaviors. Annu Rev Neurosci 11:225-251.

Kawata M. 1995. Roles of steroid hormones and their receptors in structural organization in the nervous system. Neuroscience Res 24:1-46.

Kimura D. 1996. Sex, sexual orientation and sex hormones influence human cognitive function. Curr Opin Neurobiol 6:259-263.

Matsumoto A, Arai Y, Urano A, Hyodo S. 1995. Molecular basis of neuronal plasticity to gonadal steoids. Funct Neurol 10:59-76.

McCormick CM, Witelson SF, Kingstone E. 1990. Left-handedness in homosexual men and women: neuroendocrine implications. Psychoneuroendocrinology 15:69-76.

Nass R, Baker S. 1991. Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 16:189-201.

Reinisch JM, Sanders SA. 1992. Prenatal hormonal contributions to sex differences in human cognitive and personality development. In: AA Gerall, H Moltz, IL Ward (eds). *Handbook of Behavioral Neurobiology*. Vol. 11, *Sexual Differentiation*, pp. 221-243. New York: Plenum.

Referencias

Allen LS, Gorski RA. 1992. Sexual orientation and the size of the anterior commissure in the human brain. Proc Natl Acad Sci U S A 89:7199-7202.

Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. 1989. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. J Neurosci 9:497-506.

Allen LS, Richey MF, Chai YM, Gorski RA. 1991. Sex differences in the corpus callosum of the living human being. J Neurosci 11:933-942.

Arendash GW, Gorski RA. 1982. Enhancement of sexual behavior in female rats by neonatal transplantation of brain tissue from males. Science 217:1276-1278.

Bailey JM, Pillard RC. 1991. A genetic study of male sexual orientation. Arch Gen Psych 48:1089-1096.

Bailey JM, Pillard RC, Neale MC, Agyei Y. 1993. Heritable factors influence sexual orientation in women. Arch Gen Psych 50:217-223.

Barraclough CA, Gorski RA. 1961. Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat. Endocrinology 68:68-79.

Benbow CP, Benbow RM. 1984. Biological correlates of high mathematical reasoning ability. Prog Brain Res 61:468-490.

Berenbaum SA, Hines M. 1992. Early androgens are related to childhood sex-typed toy preferences. Psychol Sci 3:203-206.

Breedlove SM, Arnold Al? 1981. Sexually dimorphic motor nucleus in the rat lumbar spinal cord: response to adult hormone manipulation, absence in androgen-insensitive rats. Brain Res 225:297-307.

Davis EC, Popper P, Gorski RA. 1996. The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. Brain Res 734:10-18.

Davis EC, Shryne JE, Gorski RA. 1996. Structural sexual dimorphisms in the anteroven tral periventricular nucleus of the rat hypothalamus are sensitive to gonadal steroids, but develop peripubertally. Neuroendocrinology 63: 142-148.

de Lacoste-Utamsing C, Holloway RL. 1982. Sexual dimorphism in human corpus callosum. Science 216:1431-1432.

DeVoogd TJ. 1991. Endocrine modulation of the development and adult function of the avian song system. Psychoneuroendocrinology 16:41-66.

Diamond MC. 1991. Hormonal effects on the development of cerebral lateralization. Psychoneuroendocrinology 16:121-129.

Dodson RE, Gorski RA. 1993. Testosterone propionate administration prevents the loss of neurons within the central part of the medial preoptic nucleus. J Neurobiol 24:80-88.

Döhler KD, Coquelin A, Davis F, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. 1984. Pre- and postnatal influence of testosterone propionate and diethylstilbestrol on differentiation of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in male and female rats. Brain Res 302:291-295.

Goldstein LA, Sengelaub DR. 1994. Differential effects of dihydrotestosterone and estrogen on the development of motoneuron morphology in a sexually dimorphic rat spinal nucleus. J Neurobiol 25:878-892.

Gorski RA. 1987. Sex differences in the rodent brain: their nature and origin. In: JM Reinisch, LA Rosenblum, SA Sanders (eds). *Masculinity/Feminity: Basic Perspectives*, pp. 37-67. New York: Oxford Univ. Press.

Gorski RA. 1988. Hormone-induced sex differences in hypothalamic structure. Bulletin of the Tokyo Metropolitan Institute of Neuroscience 16(Suppl 3):67-90.

Gorski RA, Harlan RE, Jacobsen CD, Shryne JE, Southam AM. 1980. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. J Comp Neurol 193(2):529-539.

Gorski RA, Wagner JW. 1965. Gonadal activity and sexual differentiation of the hypothalamus. Endocrinology 77:226-239.

Gubbay J, Collignon J, Koopman P, Capel B, Economou A, Munsterberg A, Vivian N, Goodfellow P, Lovell-Badge R. 1990. A gene mapping to the sex-determining region of the mouse Y chromosome is a member of a novel family of embryonically expressed genes. Nature 346:245-250.

Hamer DH, Hu S, Magnuson VL, Hu N, Pattatucci AML. 1993. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. Science 261:321-327.

Harris GW. 1964. Sex hormones, brain development and brain function. Endocrinology 75:627-648.

Hines M, Chiu L, McAdams LA, Bentler PM, Lipcamon J. 1992. Cognition and the corpus callosum: verbal fluency, visuospatial ability, and language lateralization related to midsagittal surface areas of callosal subregions. Behav Neurosci 106(1):3-14.

Imperato-McGinley J, Peterson RE, Gautier T, Sturla E. 1979. Androgens and the evolution of male-gender identity among male pseudohermaphrodites with 5-alpha-reductase deficiency. N Engl J Med 300:1233-1237.

Juraska JM. 1993. Sex differences in the rat cerebral cortex. In: M Haug (ed). *Development of Sex Differences and Similarities in Behavior*, pp. 377-388. Netherlands: Kluwer Academic.

LeVay S. 1991. A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. Science 253: 1034-1037.

McPhaul MJ, Marcelli M, Tilley WD, Griffin JE, Wilson JD. 1991. Androgen resistance by mutations in the androgen receptor gene. FASEB J 5:2910-2915.

Money J, Schwartz M, Lewis VG. 1984. Adult erotosexual status and fetal hormonal masculinization and demasculinization: 46, XX congenital virilizing adrenal hyperplasia and 46, XY androgen-insensitivity syndrome compared. Psychoneuroendocrinology 9:405-414.

Nass R, Baker S. 1991. Androgen effects on cognition: congenital adrenal hyperplasia. Psychoneuroendocrinology 16:189-201.

Nottebohm F. 1981. A brain for all seasons: cyclical anatomical changes in song control nuclei of the canary brain. Science 214:1368-1370.

Nottebohm F, Arnold AI? 1976. Sexual dimorphism in vocal control areas of the songbird brain. Science 194:211-213.

Pfeiffer CA. 1936. Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads. Am J Anat 58:195-226.

Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA, Young WC. 1959. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. Endocrinology 65:369-382.

Raisman G, Field PM. 1973. Sexual dimorphism in the neuropil of the preoptic area of the rat and its dependence on neonatal androgen. Brain Res 54:1-29.

Reinisch JM, Ziemba-Davis M, Sanders SA. 1991. Hormonal contributions to sexually dimorphic behavioral development in humans. Psychoneuroendocrinology 16:213-278.

Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skuklarski P, Fulbright RK, Bronen RA, Fletcher JM, Shankweller DP, Katz L, Gore JC. 1995. Sex differences in the functional organization of the brain for language. Nature 373:607-609.

Swaab DF, Fliers E. 1985. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. Science 228:1112-1115.

Swaab DF, Gooren LJG, Hofman MA. 1992. The human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. Prog Brain Res 93:205-219.

Swaab DF, Hofman MA. 1990. An enlarged suprachiasmatic nucleus in homosexual men. Brain Res 537:141-148.

Terasawa E, Davis GA. 1983. The LHRH neuronal system in female rats: relation to the medial preoptic nucleus. Endocrinol Jpn 30:405-417.

Toran-Allerand CD. 1976. Sex steroids and the development of the newborn mouse hypothalamus and preoptic area in vitro: implications for sexual differentiation. Brain Res 106:407-412.

Toran-Allerand CD. 1984. On the genesis of sexual differentiation of the central nervous system: morphogenetic consequences of steroidal exposure and possible role of α-fetoprotein. Prog Brain Res 61:63-98.

Whitman FL, Diamond M, Martin J. 1993. Homosexual orientation in twins: a report on 61 pairs and three triplet sets. Arch Sex Behav 22:187-206.

Williams CL, Meck WH. 1991. The organizational effects of gonadal steroids on sexually dimorphic spatial ability. Psychoneuroendocrinology 16:155-176.

Witelson SF. 1991. Neural sexual mosaicism: sexual differentiation of the human-temporo-parietal region for functional asymmetry. Psychoneuroendocrinology 16: 131-153.

Woolley CS, McEwen BS. 1992. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. J Neurosci 12:2549-2554.

Zhou J, Hofman MA, Gooren LJG, Swaab DR. 1995. A sex difference in the human brain and its relation to transsexuality. Nature 378:68-70.

58

Envejecimiento del cerebro y demencia de tipo Alzheimer

Existen varias hipótesis para explicar los mecanismos moleculares del envejecimiento

Se ha asociado al envejecimiento con cambios en la función y la estructura del cerebro

Hay varios tipos de demencia senil que afectan a los ancianos

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de diversas anomalías estructurales del cerebro

- La enfermedad de Alzheimer se asocia con anomalías citoesqueléticas de las neuronas
- Los depósitos de amiloide constituyen uno de los aspectos distintivos de la enfermedad de Alzheimer

Se han identificado varios factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Alzheimer

- Determinadas mutaciones aumentan el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio precoz
- Hay alelos de genes que aumentan el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

Los modelos animales ayudan a comprender los mecanismos de la enfermedad

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es sintomático

Resumen

AUNQUE LA DURACIÓN MÁXIMA de la vida humana no ha aumentado en los últimos tiempos, la esperanza media de vida sí lo ha hecho de forma extraordinaria, en especial desde comienzos del siglo XX. En los Estados Unidos era de unos 50 años en 1900, mientras que actualmente es de unos 73 años para los hombres y de 78 para las mujeres (Fig. 58-1). Este aumento se debe en gran parte a la reducción de la mortalidad infantil, el desarrollo de vacunas y antibióticos, la mejor nutrición, la mejora de las medidas de salud pública y los avances conseguidos en el tratamiento y la prevención de las cardiopatías y los ictus. Pero este aumento de la esperanza de vida ha revelado una nueva epidemia: los ancianos corren un riesgo significativo de *demencia*, que es un síndrome caracterizado por pérdida de la memoria y de la capacidad cognitiva.

La prolongación de la vida tiene poco interés si no se conserva su calidad. Uno de los principales objetivos de la investigación del envejecimiento no es sólo el de prolongar la vida sino, lo que es igual de importante, el de mantener y mejorar su calidad. En este capítulo revisaremos las alteraciones asociadas con el envejecimiento de la cognición, la estructura cerebral y la bioquímica, y a continuación estudiaremos la enfermedad de Alzheimer, que es la causa más frecuente de pérdida importante de la memoria y de grave deterioro intelectual en el anciano.

Existen varias hipótesis para explicar los mecanismos moleculares del envejecimiento

Hay distintos tipos de pruebas que indican que algunos aspectos de la senescencia podrían ser el resultado de cambios en las macromoléculas de la información (ADN, ARN y proteínas). Según un punto de vista, las mutaciones y las anomalías cromosómicas se acumulan con la edad. Otra hipótesis mantiene que los errores de la duplicación del ADN aumentan con la edad debido a las lesiones aleatorias que se producen con el tiempo (desgaste, efectos radiactivos, etc.); cuando se acumula un número significativo de errores genéticos, se forman ARNm y proteínas aberrantes, lo que finalmente conduce a la senescencia. Otras hipótesis sugieren que existe un programa genético específico para la senescencia o que el envejecimiento forma parte de un proceso más amplio del desarrollo.

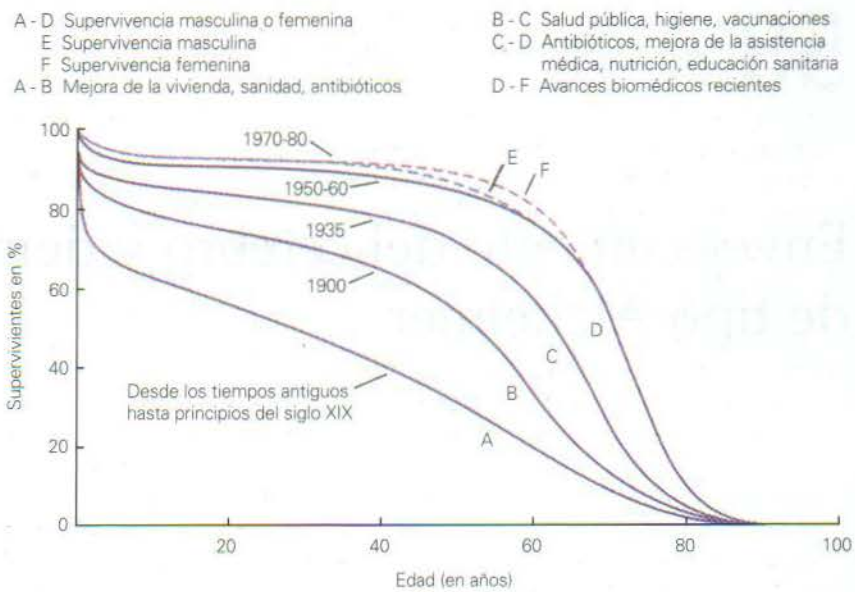


Figura 58-1. Las tendencias de la longevidad humana desde los tiempos antiguos hasta el presente ilustran los rápidos cambios que se han producido en los últimos 150 años. Los principales factores responsables de estas transiciones se muestran en la lista que aparece encima de la gráfica. En los hombres de 50 o más años de edad, la esperanza de vida sólo ha cambiado ligeramente desde 1950. Sin embargo, la longevidad femenina ha mejorado de forma significativa durante este período, en parte por los adelantos en el tratamiento de los tumores malignos del aparato reproductor. (Adaptado de Strehler, 1975.)

Una variante particularmente curiosa de estas ideas, basada en los trabajos de Leonard Hayflick, es que una célula puede dividirse sólo un número limitado de veces. Hayflick descubrió que los fibroblastos humanos normales cultivados se dividen de forma regular hasta que cubren toda la superficie del frasco de cultivo. Si las células son subcultivadas en un medio reciente se dividen hasta que cubren de nuevo toda la superficie del frasco. Pero el número total de divisiones es limitado: a lo largo de un período de 7-9 meses, los fibroblastos humanos normales cultivados no se duplican más que unas 50 veces. Aproximadamente tras la división número 35, su capacidad para seguir dividiéndose disminuye, y finalmente las células dejan de hacerlo y mueren. El número de duplicaciones celulares está relacionado aproximadamente con la edad del donante: los fibroblastos procedentes de personas ancianas se dividen significativamente menos veces que los obtenidos de embriones.

El número de posibles pasos está también en relación con la longevidad de la especie de la que proceden los fibroblastos. Los obtenidos de embriones de ratón (cuya esperanza de vida alcanza los 3 años) se dividen unas 15 veces antes de morir; las células de las tortugas de las islas Galápagos (cuya esperanza de vida es de 175 años) se dividen unas 90 veces. Además, si se intercambia el núcleo de un fibroblasto joven con el de otro viejo, la capacidad de la célula híbrida formada de esa manera para dividirse depende de la edad del núcleo y no de la del citoplasma. Por lo tanto, el reloj biológico de las células parece estar situado en el núcleo.

Leonard Guarente y sus colaboradores establecieron una sólida conexión causal entre inestabilidad genómica y envejecimiento en un modelo formado por la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. En ella, la división celular es asimétrica, y produce una pequeña célula hija y una gran célula madre. El envejecimiento resulta evidente en el fenotipo de la célula madre antes de la senescencia, así como en el limitado número de divisiones celulares que realiza. En algún momento de la vida de la madre surge una copia circular del ADN ribosómico (ADNr) a partir de las 100 a 200 copias en tándem de ADNr presentes en el cromosoma XII por recombinación homóloga. Durante los siguientes ciclos celulares, este ADNr extracromosómico se replica y pasa a la célula madre. Por lo tanto, las madres acumulan círculos de ADNr mientras que las hijas carecen de ellos. Según se acumulan los círculos en la célula madre, hasta alcanzar el número de 100, acortan la duración de la vida de la célula al causar la fragmentación del nucléolo, que es el sitio de transcripción del ADNr y de ensamblaje de los ribosomas. Se desconoce la forma en que se produce esta fragmentación, pero puede que sea el resultado de una pérdida por dilución de componentes fundamentales necesarios para la transcripción y la replicación del ADN.

En el síndrome de Werner, una enfermedad humana caracterizada por un envejecimiento prematuro, se produce una mutación con pérdida de función de un gen que codifica una ADN-helicasa. Esta helicasa suprime la recombinación de ADNr pequeño en la levadura y determina la formación progresiva de círculos de ADNr pequeños extracromosómicos, con lo que reduce la duración de la vida de la célula.

Se ha asociado al envejecimiento con cambios en la función y la estructura del cerebro

Muchos ancianos se mantienen intelectualmente intactos, y algunas incluso llegan a hacer importantes contribuciones a una edad avanzada: Sófocles, Ticiano, Verdi,

Eleanor Roosevelt, Picasso, Rebecca West y Richard Strauss son ejemplos bien conocidos de ello. Ticiano seguía pintando obras de arte casi con 90 años, y se dice que Sófocles escribió su *Edipo en Colona* con 92 años.

Sin embargo, muchos ancianos experimentan un ligero deterioro de la memoria y la capacidad intelectual, y algunos se demencian. Por lo tanto, por la simple exploración física es difícil determinar si una persona con una leve pérdida de memoria asociada al envejecimiento se mantendrá relativamente estable o empeorará hasta una demencia grave. El método más preciso para analizar las anomalías relacionadas con la edad consiste en medir la capacidad intelectual y la memoria del mismo paciente varias veces a lo largo de un período prolongado.

En el *Baltimore Longitudinal Study of Aging (National Institute on Aging)* (Estudio longitudinal del envejecimiento de Baltimore [Instituto Nacional del envejecimiento]), se hizo un seguimiento de más de 2000 personas, con repetidas exploraciones médicas, neurológicas y neuropsicológicas a lo largo de casi 40 años. Los resultados indican que las alteraciones de los procesos cognitivos asociadas con la edad, como la rapidez del aprendizaje y la resolución de problemas, son a menudo de poca intensidad y se presentan a una edad relativamente avanzada. En algunas personas disminuye la capacidad para retener grandes cantidades de información nueva. La capacidad visoespacial, como la de disponer cubos para formar un diseño o dibujar una figura tridimensional, también puede estar disminuida en los ancianos. La fluidez verbal (medida por la rapidez para dar nombre a los objetos o decir el mayor número de palabras posible que comienzan con una letra determinada del alfabeto) disminuye con la edad. Los índices de inteligencia general pueden disminuir algo hacia los sesenta y cinco años de edad, y continúan haciéndolo en adelante, pero los resultados de subtest de la sección verbal de la Escala de inteligencia de los adultos de Wechsler (por ejemplo, vocabulario, información y comprensión) a menudo se mantienen bien con más de 80 años.

Los estudios a largo plazo, como el de Baltimore, muestran una amplia variabilidad interindividual en cuanto a la rapidez y la intensidad del deterioro intelectual con la edad. Además, en muchas personas, las pequeñas alteraciones de la inteligencia y la memoria no disminuyen de forma significativa su calidad de vida.

Como no se dispone de información longitudinal para la mayoría de los ancianos, y como los resultados de los tests de la capacidad cognitiva y la memoria no son suficientemente sensibles o específicos, el diagnóstico precoz de una demencia a menudo depende de entrevistas con miembros de la familia que conocen la actividad diaria del paciente y pueden señalar la aparición de una reducción incluso sutil de las capacidades cognitivas del enfermo. La mejor manera para confirmar una demencia en evolución es hacer varias exploraciones a lo largo del tiempo, complementadas con estudios especiales de laboratorio.

Son varios los cambios de carácter que se producen con la edad, pero por lo general no afectan de forma importante a la calidad de vida. Por ejemplo, la capacidad física y los ritmos del sueño cambian en los ancianos. La postura de un anciano es menos erecta que la de un adulto joven, su marcha es más lenta y sus pasos más cortos. Los reflejos posturales son a menudo perezosos, por lo que pueden perder más fácilmente el equilibrio. Estas anomalías motoras pueden ser el resultado de procesos sutiles que afectan al sistema nervioso periférico o central. Como se ha descrito en el Capítulo 47, el ritmo del sueño cambia con la edad: los ancianos duermen menos y se despiertan con mayor frecuencia después de dormirse. De forma específica, el tiempo correspondiente a los estadios 3 y 4 y al sueño de movimientos oculares rápidos del ojo está reducida, mientras que aumenta el estadio 1 del sueño de ondas lentas. Estos cambios son molestos y pueden desembocar en una privación crónica del sueño (insomnio).

En los ancianos se producen muchas alteraciones cerebrales relacionadas con la edad. El peso del cerebro puede disminuir y algunos grupos de neuronas pueden reducirse por la muerte celular. Además, varias enzimas que sintetizan diversos transmisores, como dopamina, noradrenalina y, en menor medida, acetilcolina, disminuyen con la edad, lo que indica anomalías en las neuronas que los sintetizan. El examen microscópico del cerebro de las personas ancianas revela la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, dos lesiones que abundan en la enfermedad de Alzheimer (véase más adelante). Se piensa que las anomalías de algunos circuitos neuronales específicas de la edad ocasionan algunos de los signos clínicos asociados con la vejez, como alteraciones de la memoria, la actividad motora, el estado de ánimo, el ritmo del sueño, el apetito y las funciones neuroendocrinas.

Hay varios tipos de demencia senil que afectan a los ancianos

El término *demencia senil* hace referencia a un síndrome clínico de los ancianos que implica pérdida de memoria y alteraciones cognitivas de suficiente intensidad como para interferir en la actividad social o laboral. Según la descripción del *Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Norteamericana de Psiquiatría (DSM-IV)*, la demencia senil tiene que incluir por lo menos dos anomalías: pérdida de memoria en una persona por lo demás alerta y alteraciones por lo menos en otra esfera de cognición, como lenguaje, solución de problemas, capacidad de juicio, cálculo, atención, percepción, prácticas, etc.

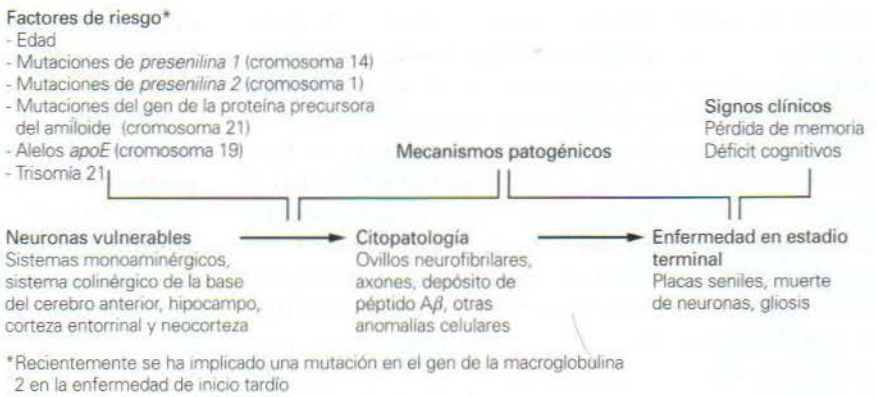


Figura 58-2. Relaciones entre factores de riesgo, procesos patogénicos y signos clínicos, y las anomalías celulares del cerebro en la enfermedad de Alzheimer. Las mismas anomalías cerebrales que se presentan en la enfermedad de Alzheimer se ven también en el síndrome de Down.

En 1907, Alois Alzheimer describió el primer caso del tipo de demencia que actualmente lleva su nombre. Una mujer de mediana edad había desarrollado pérdida de la memoria y deterioro progresivo de su capacidad cognitiva. Uno de los primeros síntomas que se observaron en la enfermedad de esta mujer fueron sus sospechas injustificadas sobre el comportamiento de su marido. Su memoria fue disminuyendo cada vez más. Se volvió incapaz de orientarse sola, incluso en su propia casa, y empezó a esconder objetos en su domicilio. A veces creía que la gente quería matarla. Fue ingresada en un hospital psiquiátrico y murió menos de 5 años después del inicio de su enfermedad. La autopsia desveló las lesiones anatomopatológicas actualmente reconocidas como propias de la enfermedad de Alzheimer, es decir, ovillos neurofibrilares y placas seniles en la neocorteza y el hipocampo. Tras la presentación a la sociedad científica de este caso, a este tipo de demencia presenil se le dio el nombre de *enfermedad de Alzheimer*.

La enfermedad de Alzheimer es la causa más frecuente de demencia en las personas de edad avanzada. Aproximadamente afecta a un 7 % de las personas mayores de 65 años de edad, y quizá al 40 % de los que pasan de los 80. En los Estados Unidos hay actualmente cinco millones de personas con demencia. Debido al aumento de la esperanza de vida y a la explosión demográfica posterior a la Segunda Guerra Mundial, los ancianos, que son la población con riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, es el sector de nuestra sociedad que crece con mayor rapidez. Durante los próximos 25 años el número de personas con enfermedad de Alzheimer en los Estados Unidos se triplicará, así como el coste. Por lo tanto, la enfermedad de Alzheimer es uno de los problemas más importantes problemas de salud pública de la sociedad.

La segunda causa más frecuente de demencia en los ancianos es la enfermedad cerebrovascular, sola o en combinación con la enfermedad de Alzheimer. Otras causas de demencia son la demencia con cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal con parkinsonismo, el alcoholismo, las intoxicaciones farmacológicas, las infecciones como el SIDA y la sífilis, los tumores cerebrales, las avitaminosis (p. ej., de B_{12}), las enfermedades tiroideas y otros trastornos metabólicos. Algunos de estos problemas son fáciles de detectar mediante análisis de laboratorio; otros deben ser diagnosticados mediante exploración física.

En un caso dado es sumamente importante que el médico diferencie la enfermedad de Alzheimer de otras posibles causas de demencia, ya que hay algunas que responden a tratamientos específicos, mientras que para la enfermedad de Alzheimer actualmente sólo existen tratamientos sintomáticos. La precisión del diagnóstico clínico en las causas específicas de la demencia, en particular de la enfermedad de Alzheimer, ha aumentado mucho en los últimos 20 años. En los años setenta, la cifra de errores diagnósticos superaba el 30 %. Actualmente, los centros con experiencia clínica refieren la confirmación autópsica del diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer en más del 90 % de los casos.

Muchos pacientes con esta enfermedad presentan los primeros signos clínicos entre los setenta y los ochenta años de edad, pero, como sucedió con el caso descrito por Alzheimer, a veces la enfermedad se desarrolla a una edad más temprana. Tanto en la forma esporádica como en la familiar de la enfermedad de Alzheimer, los pacientes presentan anomalías de la memoria, la resolución de problemas, el lenguaje, el cálculo, la percepción visoespacial, la capacidad de juicio y el comportamiento. Algunos pacientes presentan síntomas psicóticos, como alucinaciones y delirios. En todos estos enfermos, las funciones mentales y las actividades de la vida diaria empeoran de forma progresiva; en los últimos estadios de la enfermedad están mudos, tienen incontinencia y no pueden abandonar el lecho, aunque por lo general mueren de otras enfermedades.

Excepto por la biopsia cerebral, no existe ninguna prueba que permita establecer de manera definitiva el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en personas vivas. Para hacer este diagnóstico y poder excluir otras causas de demencia, los médicos se basan en la anamnesis del paciente o de sus parientes; la exploración física, la neurológica y la psiquiátrica, las pruebas neuropsicológicas, el análisis de laboratorio y otras pruebas diagnósticas, como los estudios de imagen neurológica. Las alteraciones del

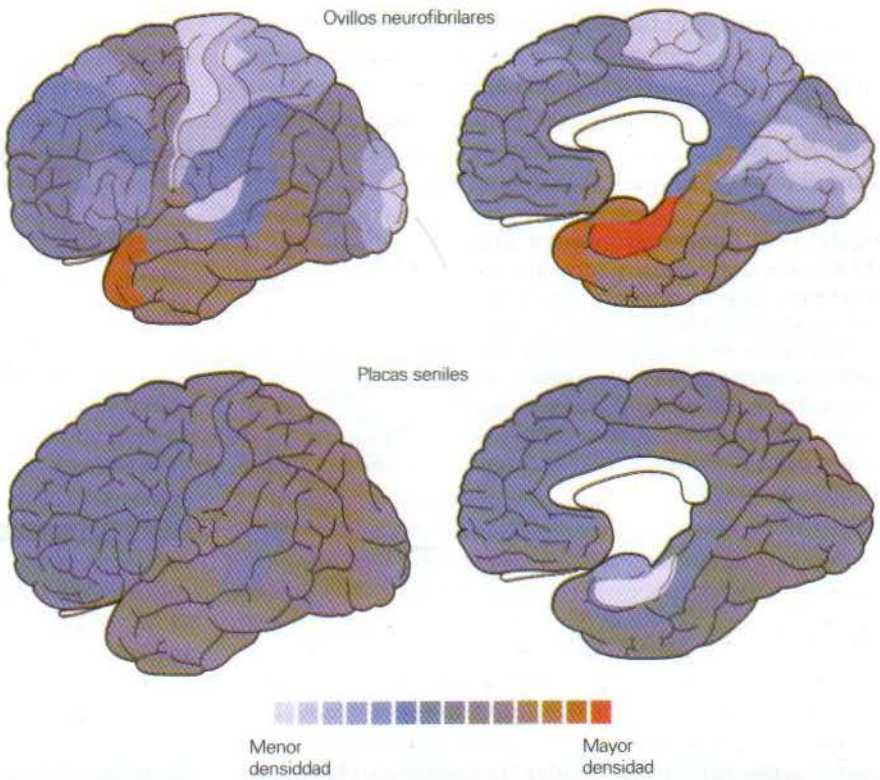


Figura 58-3. Topografía de los ovillos fibrilares y las placas seniles (valores medios). Vista de la cara externa y media de los hemisferios cerebrales, que muestran 37 de las 39 áreas de Brodmann examinadas. No se muestra el núcleo amigdalino ni el núcleo basal de Meynert. (Adaptado de Arnold y cols., 1991.)

nivel de algunas proteínas determinadas en el suero o el líquido cefalorraquídeo, como los péptidos amiloides y Tau, pueden ser útiles para establecer el diagnóstico. La herencia del alelo *apoE4* es un factor de riesgo en la enfermedad de inicio tardío (véase más adelante) y constituye un instrumento útil de investigación, pero por el momento no es de gran utilidad en el diagnóstico de los ancianos.

La tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) se practican en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, de forma que puedan identificar otras enfermedades o cuadros clínicos compatibles con esa enfermedad, pero susceptibles de tratamiento. En estos pacientes, el estudio de imagen puede mostrar anomalías, en particular en la parte interna del lóbulo temporal, que pueden tener valor de predicción para establecer el diagnóstico. La tomografía con emisión de positrones (TEP) y la tomografía computarizada de emisión monofotónica por lo general muestran una reducción del flujo de sangre regional en los lóbulos parietales y temporales, así como en otras zonas corticales en estadios más tardíos.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia de varias anomalías estructurales del cerebro

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo prototípico. Se caracteriza por una serie de anomalías cerebrales que afectan de forma selectiva a re-

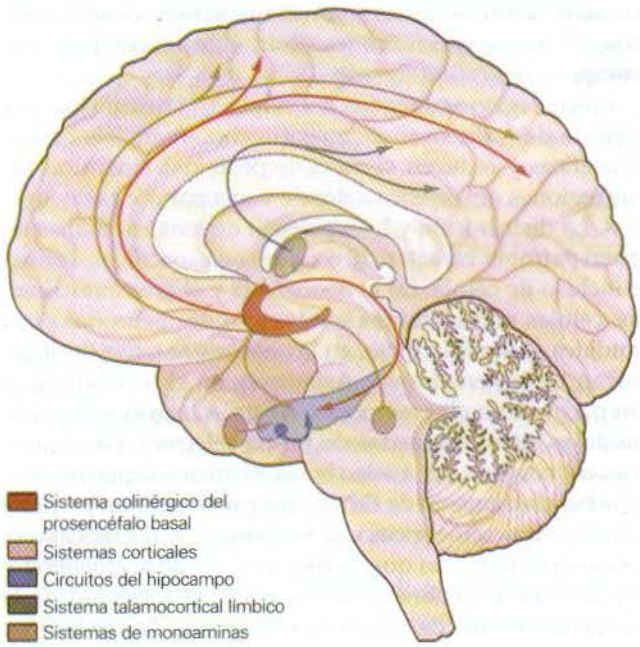


Figura 58-4. En los análisis morfológicos y neuroquímicos se ha identificado que varios sistemas neuronales específicos son vulnerables en la enfermedad de Alzheimer. Obsérvese que sólo se muestra un sistema cortical (el de las neuronas entorrinales); en realidad, muchas neuronas neocorticales, en particular las de las cortezas asociativas, están afectadas por la enfermedad. La implicación de estas regiones cerebrales y de los sistemas nerviosos en la enfermedad de Alzheimer se refleja en los signos clínicos del proceso.

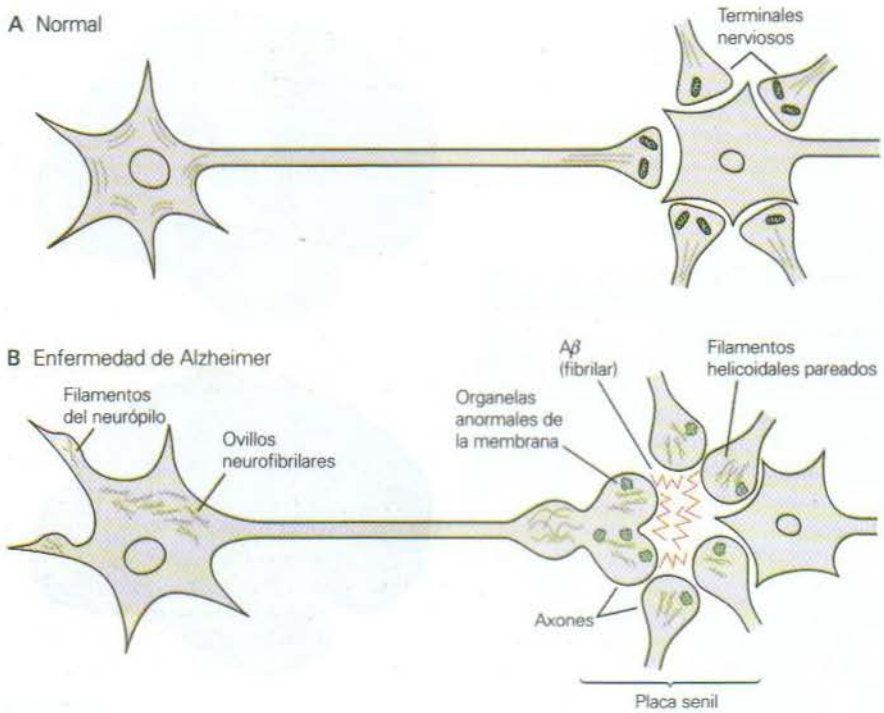


Figura 58-5. Comparación entre una célula nerviosa normal y otra con las anomalías que se observan en la enfermedad de Alzheimer. Los principales componentes de las placas seniles son ovillos neurofibrilares en los cuerpos celulares, fibras del neurópilo y axones, así como amiloide Aβ extracelular. Estas lesiones están rodeadas de células de microglía y astrocitos.

giones específicas, en particular la neocorteza, el área entorrinal, el hipocampo, el núcleo amigdalino, el núcleo basal, el tálamo anterior y varios núcleos monoaminérgicos del tronco encefálico (es decir, el locus ceruleus y el complejo del rafe) (Figs. 58-2, 58-3 y 58-4).

En las regiones dañadas del cerebro, la disfunción y la muerte de las neuronas se asocia con anomalías citoesqueléticas y reducen el nivel de proteínas sinápticas en las regiones del cerebro a donde van a parar estas neuronas. La distribución y la expansión de esas anomalías siguen patrones característicos, que son específicos de área e incluso de célula. En la neocorteza y el área entorrinal, las células más afectadas son las grandes neuronas piramidales glutaminérgicas; en la neocorteza también degeneran las interneuronas. Asimismo, en el hipocampo, y en particular en las regiones CA1 y CA2, las células piramidales están lesionadas de forma selectiva. Las neuronas colinérgicas del núcleo basal, el núcleo septal interno y la banda diagonal de Broca, que proporcionan las principales vías colinérgicas a la neocorteza y al hipocampo, están destruidas, lo que reduce el nivel de acetilcolina y de marcadores colinérgicos (es decir, la actividad de la acetiltransferasa de colina) en las zonas de destino de esas células. Otras neuronas afectadas son las de núcleos específicos del núcleo amigdalino, el núcleo anterior del tálamo, el locus ceruleus y los núcleos del rafe.

Estas lesiones tienen profundas consecuencias clínicas. Las anomalías de la corteza entorrinal, el hipocampo y otros circuitos de la corteza temporal interna se consideran factores decisivos para la pérdida de la memoria en la enfermedad de Alzheimer. Las anomalías en las áreas de asociación de la neocorteza (Capítulo 20), que se consideran relacionadas con alteraciones de los sistemas colinérgicos del prosencéfalo basal, también pueden contribuir a las dificultades de la memoria y a la falta de atención en esta enfermedad. Los trastornos del comportamiento y emocionales que se presentan en algunos pacientes podrían reflejar la afectación de la corteza límbica, el núcleo amigdalino, el tálamo y diversos sistemas monoaminérgicos del tronco encefálico que se proyectan a la corteza del hipocampo.

La enfermedad de Alzheimer se asocia con anomalías citoesqueléticas de las neuronas

En las neuronas afectadas, el citoesqueleto a menudo está alterado. El trastorno más frecuente son los *ovillos neurofibrilares*, unas inclusiones filamentosas de los cuerpos celulares y la parte proximal de las dendritas, que contienen filamentos helicoidales apareados y filamentos rectos de 15 nm. Estas inclusiones anormales constan de isoformas hiperfosforiladas poco solubles de tau, una proteína que se une a los microtúbulos y que normalmente es soluble (Fig. 58-5). Los ovillos neurofibrilares a menudo se reconocen en primer lugar en la corteza entorrinal, que recibe aferencias de la isocorteza y envía otras al hipocampo. Más tarde, las alteraciones neurofibrilares se extienden a la neocorteza. Otras anomalías citoesqueléticas fibrilares implican a los axones y sus terminales (axones distróficos) y a las dendritas (filamentos de neurópilo); ambos tipos de lesiones incluyen filamentos intracelulares de tipo helicoidal apareados. Es probable que todas estas inclusiones fibrilares sean el resultado de mecanismos comunes.

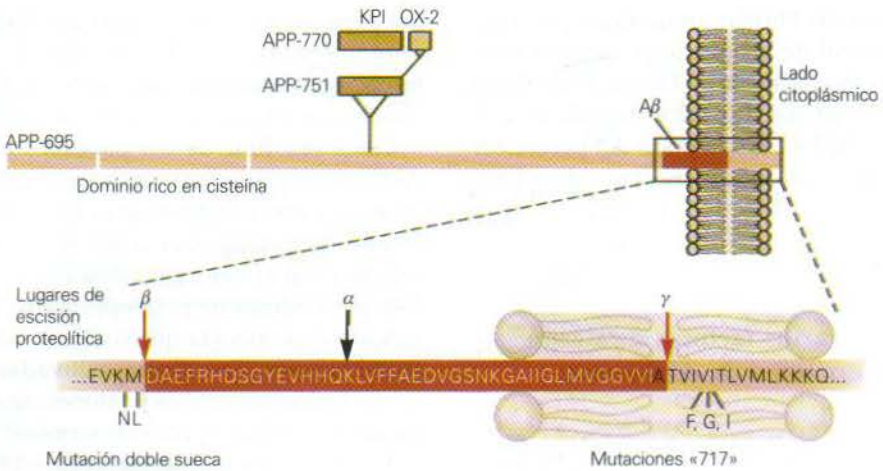


Figura 58-6. Síntesis y procesamiento de los precursores del péptido amiloide Aβ. Las proteínas APP-751 y APP-770, precursoras del amiloide, contienen un dominio que es homólogo a la clase de Kunitz de los inhibidores de la serinoproteasa (KP1). La APP-695 carece de este dominio. **Parte superior:** dominios extracelular, transmembranoso y citoplásmico de amiloide Aβ. **Parte inferior:** Visto con detalle, el péptido muestra los sitios de escisión por la secretasa α, β y γ, y la naturaleza y la posición de varias mutaciones de APP relacionadas con la enfermedad de Alzheimer familiar. La endopeptidasa α-secretasa se escinde en la región Aβ, lo que induce a la secreción del dominio extracelular de APP; por lo tanto, la escisión no produce el péptido Aβ. En cambio, las escisiones de las secretasas β y γ sí determinan la producción del péptido.

Como ya se ha descrito en el Capítulo 4, el citoesqueleto es esencial para mantener la estructura celular y el tráfico intracelular de proteínas y organellas, incluido el transporte a lo largo de los axones. Por lo tanto, sus alteraciones pueden modificar fácilmente el transporte axonal y de esta forma afectar a las funciones de los terminales sinápticos y, finalmente, la viabilidad de las neuronas. Las neuronas afectadas acaban por morir, dejando atrás los ovillos neurofibrilares extracelulares como lápidas de las células destruidas por la enfermedad. Según mueren esas neuronas se pierden los terminales sinápticos en regiones del cerebro fundamentales para la función cognitiva y de la memoria normal.

Los depósitos de amiloide constituyen uno de los aspectos distintivos de la enfermedad de Alzheimer

Las regiones cerebrales afectadas por la enfermedad de Alzheimer también contienen *placas seniles*, o neuríticas, en las que los depósitos extracelulares de amiloide están rodeados de axones distróficos, así como de las prolongaciones de astrocitos y microglía (células inflamatorias). Las placas seniles se presentan en todo el neurópilo, así como en las paredes de los vasos sanguíneos del cerebro (Fig. 58-5). En histología se conocen como *amiloides* los grupos de péptidos fibrilares dispuestos en hojas plegadas en β y que presentan doble refracción cuando se tiñen con rojo Congo (o tioflavina) y se observan con luz polarizada (o fluorescencia). El componente principal del amiloide es un péptido 4 kDa llamado amiloide Aβ. Este amiloide Aβ procede de la escisión de una proteína precursora de mayor tamaño, la *proteína precursora del amiloide* (Fig. 58-6).

La proteína precursora del amiloide (APP) es un miembro de una familia que comprende dos proteínas semejantes a ella, APLP1 y APLP2. Está codificada por un gen situado en la parte media del brazo largo del cromosoma humano 21. La APP existe en tres isoformas principales de 695, 751 y 770 aminoácidos, que contienen amiloide Aβ. La APP está presente en dendritas, cuerpos celulares y axones de neuronas, y es probablemente la fuente de la mayor parte del amiloide Aβ depositado en el sistema nervioso central en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. Las funciones de la APP neuronal son aún desconocidas.

La APP es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso, glucosilada en el aparato de Golgi y liberada a la superficie celular como una proteína estructural de la membrana. Algunas de esas moléculas se escinden dentro de la secuencia Aβ, de forma que se evita la formación del péptido Aβ (Fig. 58-6).

Una fracción de APP dentro del plasmalema se internaliza en la célula para generar varias formas de amiloide Aβ (Aβ1-40, Aβ1-42 y Aβ1-43), así como las formas truncadas del péptido Aβ (β17-40), todos los cuales se encuentran normalmente en el líquido cefalorraquídeo. Según un modelo, una β-secretasa escinde APP en el N terminal de la secuencia peptídica Aβ en los compartimientos endosómicos, y una enzima γ-secretasa la escinde en el C terminal del péptido Aβ en la superficie celular o cerca de ella (Fig. 58-6).

El péptido Aβ tiene normalmente 40 aminoácidos, es decir, es Aβ1-40. Sin embargo, Aβ1-42 y Aβ1-43 se nu-

clean más rápidamente en fibrillas amiloideas que Aβ1-40. En la corteza cerebral de las personas con enfermedad de Alzheimer o con síndrome de Down, el depósito de amiloide Aβ comienza con Aβ1-42 y Aβ1-43, no con Aβ1-40. El fragmento Aβ1-42 del péptido Aβ parece ser neurotóxico por mecanismos que aún no han sido aclarados del todo.

Se han identificado varios factores de riesgo genéticos de la enfermedad de Alzheimer

Se conocen cinco factores principales de riesgo genético de la enfermedad de Alzheimer: 1) mutaciones del gen APP en el cromosoma 21; 2) mutaciones del gen *presenilina 1* en el cromosoma 14; 3) mutaciones del gen *presenilina 2* en el cromosoma 1; 4) alelos de *ApoE* situados en el brazo largo proximal del cromosoma 19, y 5), probablemente, una mutación o un polimorfismo de un gen del cromosoma 12 que codifica α-2-macroglobulina. Cualquiera de las tres primeras mutaciones se asocia con un inicio precoz de la enfermedad entre los treinta y los setenta años. En cambio, los alelos *apoE* específicos o las alteraciones de la α-2-macroglobulina predisponen a la forma esporádica de inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer, y aún más a la enfermedad familiar de inicio tardío.

Determinadas mutaciones aumentan el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio precoz

Se han identificado mutaciones de sentido erróneo en el gen APP del cromosoma 21 (Fig. 58-6) en una pequeña parte de las familias en las que la enfermedad de Alzheimer se había iniciado precozmente. Estas mutaciones codifican sustituciones de aminoácidos cerca o dentro de la región Aβ. En varias familias, el residuo de valina normal en la posición 717 es sustituido por isoleucina, glicina o fenilalanina (Fig. 58-6). Las células que expresan una APP con una mutación en posición 717 secretan mayores cantidades de Aβ1-42 y Aβ1-43, que tienen propensión a nuclearse rápidamente en fibrillas de amiloide y que parecen ser particularmente tóxicas.

En dos grandes familias suecas, emparentadas entre sí y con enfermedad de Alzheimer de inicio precoz, una doble mutación en los restos 670 y 671 da lugar a la sustitución de Lis-Met normal por Asn-Leu (Fig. 58-6). Las células que expresan esta secuencia mutante secretan unas seis a ocho veces más péptido Aβ. Es interesante señalar que en un paciente con hemorragia cerebral por depósito de amiloide en los vasos sanguíneos, se asoció una mutación que provocó a la sustitución de Gln por Glu en el residuo 693 (que corresponde al aminoácido 22 del péptido Aβ) con su depósito alrededor de los vasos sanguíneos. Los estudios *in vitro* de los efectos de esta mutación demuestran que estos péptidos Aβ tienen tendencia a acumularse en forma de fibrillas.

Cerca del 10 % de los pacientes con enfermedad de Alzheimer presentan síndromes clínicos antes de los 50 años, y esta enfermedad es hereditaria de forma autosómica dominante. Cerca del 30 % de esos casos está en relación con el gen *presenilina 1* (en el cromosoma 14q). Este gen codifica un polipéptido con 467 aminoácidos de función desconocida que contiene ocho dominios transmembranosos. En células cultivadas y en cerebros de seeres humanos, monos y ratones, se acumulan fragmentos de *presenilina 1* como un terminal N (fragmento ~28 kDa) y un terminal C (fragmento ~18 kDa), lo que indica que está sujeta a un procesamiento endoproteolítico *in vivo*.

En la enfermedad de Alzheimer familiar de inicio precoz se secretan simultáneamente cerca de 40 mutaciones de sentido erróneo y una pérdida de exón de la *presenilina 1*, y la mayoría de estas mutaciones se produce dentro o justo al lado de los dominios transmembranosos previstos. Se han registrado 2 mutaciones en el gen de la *presenilina 2* en el cromosoma 1 como causa de la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante en dos árboles genealógicos. La *presenilina 2* tiene una homología importante con la *presenilina 1*, y las mutaciones de la *presenilina 2* también residen dentro de las hélices transmembranosas previstas. Los mecanismos por los que la expresión de presenilina mutante causan la enfermedad de Alzheimer no son bien conocidos. Sin embargo, el análisis del suero de los pacientes con *presenilina 1* y *presenilina 2* muestra unos niveles de Aβ1-42 y de Aβ1-43 superiores a los de los controles no afectados.

Aunque no se conocen bien las funciones biológicas de los genes de la presenilina, existe una homología significativa entre la presenilina y sel-12, una proteína que interviene en la determinación del destino celular durante el desarrollo de un nematodo, *Caenorhabditis elegans*. Estudios génicos específicos han mostrado que la *presenilina 1* es importante para las decisiones del destino celular en el desarrollo de los mamíferos, y que la ausencia de PS1 reduce notablemente el nivel de Aβ.

Las mutaciones «de sentido erróneo» en *APP* o en genes de presenilina inducen la formación de formas más tóxicas del péptido Aβ. Es probable que esas formas sean fundamentales para la patogenia de la enfermedad de Alzheimer. Estas mutaciones vinculan la enfermedad de Alzheimer con alteraciones del procesamiento de APP, incluido el aumento de la formación de péptidos Aβ, el incremento de las cantidades de las formas más largas de Aβ y la promoción de la formación de fibrillas. En estudios realizados con ratones transgénicos se han obtenido pruebas adicionales de que algunas de estas mutaciones se asocian con la amiloidogénesis (como se verá más adelante).

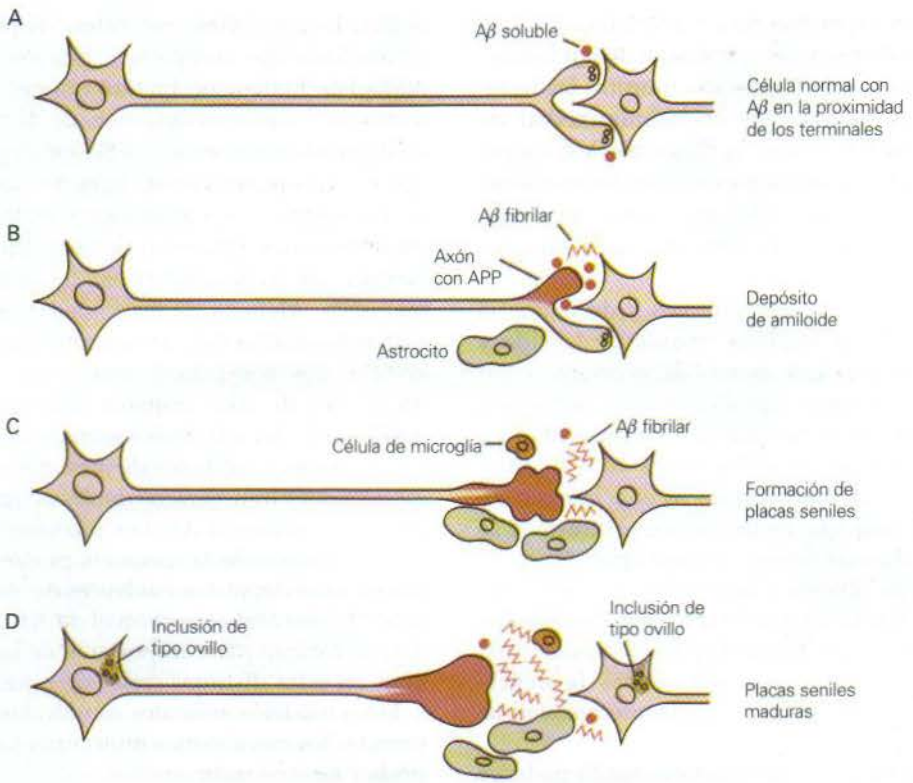


Figura 58-7. Evolución de las anomalías celulares en el cerebro de primates viejos no humanos. Se producen anomalías similares en ratones transgénicos con *APP* mutante y en individuos con la enfermedad de Alzheimer (Fig. 58-5).

A. Neurona normal con su célula diana.

B. El terminal axónico ensanchado se retrae de su diana, y también están presentes Aβ1-40 soluble y Aβ1-42 y Aβ1-43 fibrilares. Obsérvese la presencia de un astrocito. En esta lesión se encuentran también otras proteínas, como la α-antiquimiotripsina y los componentes de la cascada del complemento.

C. Cuando aparece el amiloide fibrilar se forman placas seniles maduras. En los terminales axónicos hinchados se acumulan organelas alteradas y se produce la activación de astrocitos y de microglía.

D. En las placas seniles maduras, los depósitos de Aβ fibrilar están rodeados de terminales axónicos, astrocitos y microglía. Por último, en los cuerpos de algunas neuronas también hay inclusiones filamentosas que recuerdan a los ovillos neurofibrilares. Se producen lesiones similares en ratones transgénicos con mutaciones de *APP*.

Hay alelos de genes que aumentan el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío

La ApoE, una glucoproteína de peso molecular 34 000 que transporta colesterol y otros lípidos en la sangre, ha sido implicada como factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer de inicio tardío. En el locus único *apoE* se expresan tres alelos: *apoE2*, *apoE3* y *apoE4*. El alelo *apoE3* tiene una cisteína en la posición 112 y una arginina en la 158; la *apoE4* tiene arginina en ambas posiciones, y la *apoE2* tiene cisteína en ambas posiciones. El alelo *E3* es el más frecuente en la población general (con una frecuencia de 0.78), mientras que la frecuencia del alelo *E4* es de 0.14. La frecuencia del alelo *E4* es de 0.50 en pacientes con enfermedad de inicio tardío. Por lo tanto, el riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio tardío aumenta por la presencia de *apoE4*.

El mecanismo por el que un alelo de *apoE* eleva el riesgo de la enfermedad de inicio tardío es desconocido, pero se propuso la hipótesis de que isoformas específicas de *apoE* influyen en la biología de los péptidos Aβ. El alelo *apoE4* parece acelerar la enfermedad en algunas familias con mutaciones del gen de APP, pero no en las que tienen mutaciones del gen presenilina.

Otro factor de riesgo de la enfermedad de inicio tardío que ha sido peor estudiado es el gen de la α-2-macroglobulina, investigado por Rudy Tanzi y sus colaboradores. Algunos pacientes con enfermedad de Alzheimer de inicio tardío tienen una mutación (o un polimorfismo) de este gen, que parece predisponer a la demencia al interferir en las funciones de limpieza normales que eliminan los depósitos de Aβ en estas regiones sinápticas.

Los modelos animales ayudan a comprender los mecanismos de la enfermedad

Como modelo de la enfermedad de Alzheimer se utilizan tanto los casos de aparición espontánea como los

provocados por vía experimental en animales. Aunque hay varias especies de roedores que sufren déficit funcionales asociados con la edad, ninguno muestra las lesiones estructurales o bioquímicas de la enfermedad de Alzheimer. En estos momentos, el mejor modelo disponible de anomalías funcionales y cerebrales relacionadas con el envejecimiento de aparición espontánea lo constituye el macaco de la India, *Macaca mulatta*, cuya vida media se calcula en más de 35 años.

En los monos, los defectos cognitivos y de memoria aparecen a finales de la segunda década de la vida y principios de la tercera. Los monos de la misma edad pueden mostrar variaciones significativas en su manera de realizar diversas tareas funcionales. La capacidad visoespacial disminuye en los animales de 16 a 19 años, pero la alteración de la memoria de reconocimiento visual no se produce más que en los monos mayores de 25 años. En cambio, algunas tareas, como el aprendizaje de la discriminación de objetos y tareas motoras sencillas, son realizadas de forma satisfactoria a todas las edades. Las variaciones del comportamiento para distintas tareas y entre diferentes animales son similares a las de un grupo de seres humanos de edad avanzada que realizan tareas parecidas.

Los primates no humanos de edad avanzada padecen muchas de las anomalías cerebrales observadas en los ancianos. La corteza del macaco de la Indica de más de 20 años a menudo muestra ensanchamiento de la parte distal de los axones o los terminales nerviosos, así como depósitos de amiloide Aβ. Los monos más viejos muestran placas seniles maduras con axones en regiones donde se acumula amiloide (Fig. 58-7). Como sucede en los ancianos, también en ellos se asocian a las placas astrocitos reactivos y microglía. Además, al igual que en los seres humanos, existen alteraciones moderadas relacionadas con el envejecimiento en los sistemas colinérgico, peptidérgico y monoaminérgico. La distribución y la intensidad de las diferentes lesiones difieren entre animales de la misma edad. Se ha afirmado que la capacidad para realizar tareas funcionales específicas está relacionada con los diferentes patrones de estas lesiones en distintos animales.

La posibilidad de introducir transgenes naturales o mutantes en ratones nos da la oportunidad de determinar si la sobreexpresión de APP natural o mutante o de genes de presenilina causa alguna de las anomalías asociadas con la enfermedad de Alzheimer: anomalías funcionales, depósitos de amiloide Aβ, anomalías neurofibrilares, muerte celular y reducciones de los marcadores sinápticos o transmisores.

En los últimos años, se ha intentado obtener muchos modelos de enfermedad de Alzheimer en ratones mediante la introducción de diferentes transgenes en distintas cepas. Los ratones que expresan un gen de APP humano que contiene la mutación valina a fenilalanina, relacionada con la enfermedad de Alzheimer familiar, en el residuo 717 o la mutación doble sueca (Fig. 58-6), han mostrado anomalías cerebrales, en particular depósitos de amiloide que comparten características con la enfermedad de Alzheimer. En esos ratones, el nivel de las proteínas APP humanas está elevado de forma significativa, así como el de amiloide Aβ. Se ven depósitos de amiloide que van desde tipos irregulares difusos a placas compactas nucleadas en el hipocampo y en la corteza cerebral, y estos depósitos aumentan de cantidad con el tiempo y se asocian con axones distorsionados, astrocitos y células de microglía. Algunos de los ratones transgénicos también sufren anomalías del comportamiento. Los ratones transgénicos que coexpresan mutaciones de *presenilina 1* y transgenes de APP mutante muestran una proporción Aβ42: Aβ40 elevada, en comparación con los que coexpresan transgenes naturales de *presenilina 1* y APP. Además, estos ratones transgénicos dobles acumulan en su cerebro de forma acelerada Aβ. Los modelos múridos muestran que la pérdida de la memoria puede aparecer antes de que se vean depósitos evidentes de amiloide Aβ, pero no antes de que aumente el nivel de Aβ. Las alteraciones de Tau no forman parte importante de las alteraciones celulares en estas distintas series de ratones.

Estos modelos animales son fundamentales para comprender los mecanismos moleculares de la enfermedad y probar nuevos tratamientos.

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer es sintomático

Hoy día no existe ningún tratamiento curativo para la enfermedad de Alzheimer. Los tratamientos actuales van dirigidos a los síntomas asociados, como depresión, agitación, trastornos del sueño, alucinaciones y delirios. Uno de los principales objetivos es el sistema colinérgico del prosencéfalo basal, una región del encéfalo que está gravemente dañada en esta enfermedad. Se han desarrollado varias estrategias para influir en este sistema colinérgico. Por desgracia, la adición de los precursores (colina, lecitina, etc.) y de agonistas muscarínicos no ha dado resultado. Asimismo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, la tacrina (monoclorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina monohidrato) tiene como mucho un efecto muy discreto sobre las funciones cognitivas y las actividades de la vida diaria. Hay muchos grupos de investigadores que están estudiando estrategias para prevenir o mejorar el depósito de Aβ e influir en el papel que desempeñan los procesos de la enfermedad mediados por la inflamación o la inmunidad.

Resumen

La enfermedad de Alzheimer es una de las más complejas y sorprendentes que se hayan encontrado en clínica, y representa la causa más frecuente de morbilidad y mor-

talidad de los ancianos. En los últimos años, sin embargo, se han conseguido avances importantes en nuestros conocimientos sobre la enfermedad. Nuevos métodos e instrumentos han mejorado la precisión diagnóstica. Además, se han obtenido avances significativos en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer.

Se han identificado mutaciones en varios genes *(APP, presenilina 1, presenilina 2)* que resultan fundamentales para la patogenia de algunos casos de enfermedad de Alzheimer familiar, y un tipo de alelo de otro gen *(apoE4)* puede influir en el inicio de la enfermedad esporádica y familiar de inicio tardío. Se han hecho también progresos importantes en la comprensión de la biología de genes/proteínas implicados en la patogenia de los depósitos de amiloide y las anomalías citoesqueléticas de las neuronas.

Sigue sin estar claro por qué unas regiones particulares del cerebro y unos grupos específicos de neuronas son vulnerables de forma selectiva en esta enfermedad. Y todavía no se conocen las vías que desembocan en la muerte celular. Sin embargo, los modelos animales, en particular los creados mediante estrategias transgénicas, han demostrado su utilidad para la investigación de los mecanismos de esta enfermedad.

En este capítulo, nos hemos centrado fundamentalmente en la enfermedad de Alzheimer, la causa más frecuente de demencia en el anciano, pero existen otras enfermedades que se manifiestan con demencia en personas de mediana edad y en ancianos. El más interesante de estos trastrornos lo constituyen las *enfermedades por priones*. Este grupo de enfermedades neurodegenerativas se identificó por primera vez cuando se observó que el Kuru, una enfermedad que aparecía en la tribu Fore de Nueva Guinea, podía transmitirse mediante la inyección de tejido encefálico de seres humanos afectados a primates no humanos. Las enfermedades producidas por priones comprenden tres enfermedades del ser humano: la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, el síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker y el insomnio familiar mortal de los seres humanos. Además, existe una efermedad producida por priones que afecta a las ovejas, denominada *scrapie*, o encefalopatía espongiforme ovina, y otra que afecta al ganado bovino, denominada *encefalopatía espongiforme del ganado bovino*. Todas estas enfermedades pueden adoptar una de las tres formas siguientes: esporádica, familiar o transmisible. Todas ellas, asimismo, conllevan la modificación de una proteína descubierta por Stanley Prunsiner y denominada prión (de *proteinaceous infectious organisms)*. La proteína prión (PrP) se encuentra en dos isoformas: una isoforma celular normal (PrP^c) y una isoforma infecciosa (*scrapie*), PrP^{sc}. La forma infecciosa se encuentra en la enfermedad por priones del ser humano y difiere de la proteína celular normal sólo en su conformación física. El prión celular tiene un elevado contenido de hélice α y, esencialmente, ninguna lámina β, mientras que el prion infeccioso tiene un elevado contenido de lámina β y un escaso contenido de hélice α. La conversión de hélices α en láminas β determina la capacidad de la proteína tanto para replicarse como para producir infección.

Estas enfermedades no sólo son infecciosas, sino que también pueden ser hereditarias. Las formas hereditarias se asocian a mutaciones específicas en el gen que codifica la proteína prión celular (PrP^{sc}). En efecto, los ratones que expresan el gen del prión con mutaciones puntuales específicas características del síndrome desarrollan una enfermedad neurológica degenerativa análoga a las enfermedades humanas. Ambos trastornos implican un mecanismo patogénico similar. Una versión anormal de la proteína prión celular lleva información que hace que la PrP^c adopte la confomación PrP^{sc}.

Así pues, las proteínas representan un nuevo mecanismo patógeno. Además, estudios de estas enfermedades muestran claramente que las enfermedades degenerativas del encéfalo humano pueden transmitirse. De hecho, datos recientes sugieren que nuevas variantes de la enfermedad de Creutzfeldtz-Jacob en Estados Unidos están unidas al consumo de carne de vacas con encefalopatía espongiforme. El hecho de que cambios de conformación codifiquen suficiente información para producir una degeneración encefálica en los seres humanos ha proporcionado una nueva dirección a la investigación sobre los mecanismos moleculares responsables de muchas enfermedades neurodegenerativas mortales. La posibilidad de que los priones o proteínas de tipo prión puedan también desempeñar un papel en otras enfermedades debe tenerse muy en cuenta en estos momentos.

Donald L. Price

Lecturas seleccionadas

Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, Prada C-M, Kim G, Seekins S, Yager D, Slunt HH, Wang R, Seeger M, Levey AI, Gandy SE, Copeland NG, Jenkins NA, Price DL, Younkin SG, Sisodia SS. 1996. Familial Alzheimer disease-linked presenilin 1 variants elevate AA1-42/1-40 ratio *in vitro* and *in vivo*. Neuron 17:1005-1013.

Cai X-D, Golde TE, Younkin SG. 1993. Release of excess amyloid β protein from a mutant amyloid protein precursor. Science 259:514-516.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. 1993. Gene dose of apolipoprotein-E type 4 allele and the risk of Alzheimer disease in late onset families. Science 261:921-923.

Doan A, Thinakaran G, Borchelt DR, Slunt HH, Ratovitsky T, Podlisny M, Selkoe DJ, Seeger M, Gandy SE, Price DL, Sisodia SS. 1996. Protein topology of presenilin 1. Neuron 17:1023-1030.

Epstein CJ, Martin GM, Schultz AL, Motulsky AR. 1986. Werner syndrome: a review of its symptomatology, natural history, pathogenic features, genetics and relationship to the natural aging process. Medicine 45:177-221.

Haass C, Schlossmacher MG, Hung AY, Vigo-Pelfrey C, Mellon A, Ostaszewski BL, Lieberburg I, Koo EH, Schenk D, Teplow DB, Selkoe DJ. 1992. Amyloid β-peptide is produced by cultured cells during normal metabolism. Nature 359:322-325.

Hsiao K, Chapman P, Nilsen S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G. 1996. Correlative memory deficits. Aβ elevation and amyloid plaques in transgenic mice. Science 274:99-102.

Iwatsubo T, Odaka A, Suzuki N, Mizusawa H, Nukina N, Ihara Y. 1994. Visualization of Aβ42(43)-positive and Aβ40-positive senile plaques with end-specific Aβ-monoclonal antibodies: evidence that an initially deposited amyloid basic species is Aβ1-42(43). Neuron 13:45-53.

Johnson FB, Sinclair DA, Guarente L. 1999. The molecular biology of aging. Cell 96:291-302.

Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, Multhaup G, Beyreuther K, Miller-Hill B. 1987. The precursor of Alzheimer disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. Nature 325:733-736.

Price DL, Sisodia SS. 1994. Cellular and molecular biology of Alzheimer disease and animal models. Annu Rev Med 45:435-446.

Price DL, Sisodia SS, Borchelt DR. 1998. Alzheimer's disease—when and why? Nature Genetics 19:314-316.

Rapp PR, Amaral DG. 1992. Individual differences in the cognitive and neurobiological consequences of normal aging. Trends Neurosci 15:340-345.

Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, Chi H, Lin C, Holman K, Tsuda T, Mar L, Sorbi S, Nacmias B, Piacentini S, Amaducci L, Chumakov I, Cohen D, Lannfelt L, Fraser PE, Rommens JM, St. George-Hyslop PH. 1995. Familial Alzheimer disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer disease type 3 gene. Nature 376:775-778.

Selkoe DJ. 1996. Amyloid β-protein and the genetics of Alzheimer disease. J Biol Chem 271:18295-18298.

Sisodia SS, Koo EH, Beyreuther K, Unterbeck A, Price DL. 1990. Evidence that β-amyloid protein in Alzheimer disease is not derived by normal processing. Science 248:492-495.

Thinakaran G, Borchelt DR, Lee MK, Slunt HH, Spitzer L, Kim G, Ratovitsky T, Davenport F, Nordstedt C, Seeger M, Hardy J, Levey AI, Gandy SE, Jenkins N, Copeland N, Price DL, Sisodia SS. 1996. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives *in vivo*. Neuron 17:181-180.

Yankner BA. 1996. Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer disease. Neuron 16:921-932.

Referencias

American Psychiatric Association. 1987. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3rd rev. ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.

Arnold SE, Hyman BT, Flory J, Damasio AR, Van Hoesen GW. 1991. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer disease. Cereb Cortex 1:103-116.

Bachevalier J, Landis LS, Walker LC, Brickson M, Mishkin M, Price DL, Cork LC. 1991. Aged monkeys exhibit behavioral deficits indicative of widespread cerebral dysfunction. Neurobiol Aging 12:99-111.

Borchelt DR, Ratovitski T, Van Lare J, Lee MK, Gonzales VB, Jenkins NA, Copeland NG, Price DL, Sisodia SS. 1997. Accelerated amyloid deposition in the brains of transgenic mice co-expressing mutant presenilin 1 and amyloid precursor proteins. Neuron 19:939-945.

Braak H, Braak E. 1994. Pathology of Alzheimer disease. In: DB Calne (ed). *Neurodegenerative Diseases*, pp. 585-613. Philadelphia: Saunders.

Davis KL, Thal LJ, Gamzu ER, Davis CS, Woolson RF, Gracon SI, Drachman DA, Schneider LS, Whitehouse PJ, Hoover TM, Morris JC, Kawas CH, Knopman DS, Earl NL, Kumar V, Doody RS, Tacrine Collaborative Study Group. 1992. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer disease. N Engl J Med 327:1253-1259.

Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, Hebert LE, Hennekens CH, Taylor JO. 1989. Prevalence of Alzheimer disease in a community population of older persons. Higher than previously reported. JAMA 262:2551-2556.

Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. 1992. A controlled trial of tacrine in Alzheimer disease. JAMA 268:2523-2529.

Glenner GG, Wong CW. 1984. Alzheimer disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. Biochem Biophys Res Commun 120:885-890.

Games D, Adams D, Alessandrini R, Barbour R, Berthelette P, Blackwell C, Carr T, Clemens J, Donaldson T, Gillespie F, Guido T, Hagopian S, Johnson-Wood K, Khan K, Lee M, Leibowitz P, Lieberburg I, Little S, Masliah E, McConlogue L, Montoya-Zavala M, Mucke L, Paganini L, Penniman E, Power M, Schenk D, Seubert P, Snyder B, Soriano F, Tan H, Vitale J, Wadsworth S, Wolozin B, Zhao J. 1995. Alzheimer-type neuropathology in transgenic mice overexpressing V717F β-amyloid precursor protein. Nature 373:523-527.

Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, Mant R, Newton P, Rooke K, Roques P, Talbot C, Pericak-Vance M, Roses A, Williamson R, Rossor M, Owen M, Hardy J. 1991. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer disease. Nature 349:704-706.

Iwatsubo T, Mann DMA, Odaka A, Suzuki N, Ihara Y. 1995. Amyloid β protein (Aβ) deposition: Aβ42(43) precedes Aβ40 in Down syndrome. Ann Neurol 37:294-299.

Kitt CA, Price DL, Struble RG, Cork LC, Wainer BH, Becher MW, Mobley WC. 1984. Evidence for cholinergic neurites in senile plaques. Science 226:1443-1445.

Koo EH, Sisodia SS, Archer DR, Martin LJ, Weidemann A, Beyreuther K, Fischer P, Masters CL, Price DL. 1990. Precursor of amyloid protein in Alzheimer disease undergoes fast anterograde axonal transport. Proc Natl Acad Sci U S A 87:1561-1565.

Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, Yu C-E, Jondro PD, Schmidt SD, Wang K, Crowley AC, Fu Y-H, Guenette SY, Galas D, Nemens E, Wijsman EM, Bird TD, Schellenberg GD, Tanzi RE. 1995. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer disease locus. Science 269:973-977.

Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, Anderson L, Goddard KAB, Weber JL, Bird TD, Schellenberg GD. 1995. A familial Alzheimer disease locus on chromosome 1. Science 269:970-973.

Lezak MD. 1995. *Neuropsychological Assessment*, 3rd ed. NY: Oxford Univ. Press.

Martin LJ, Sisodia SS, Koom EH, Cork LC, Dellovade TL, Weidemann A, Beyreuther K, Masters C, Price DL. 1991. Amyloid precursor protein in aged nonhuman primates. Proc Natl Acad Sci U S A 88:1461-1465.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 1984. Clinical diagnosis of Alzheimer disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer Disease. Neurology 34:939-944.

Morris JC, McKeel DW Jr, Storandt M, Rubin EH, Price JL, Grant EA, Ball MJ, Berg L. 1991. Very mild Alzheimer disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. Neurology 41:469-478.

Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden H, Lillius L, Winblad B, Lannfelt L. 1992. A pathogenic mutation for probable Alzheimer disease in the APP gene at the N-terminus of β-amyloid. Nat Genet 1:345-347.

Price DL, Davis PB, Morris JC, White DL. 1991. The distribution of tangles, plaques and related immunohistochemical markers in healthy aging and Alzheimer disease. Neurobiol Aging 12:295-312.

Price DL, Sisodia SS, Borchelt DR. 1998. Genetic neurodegenerative diseases: the human illness and transgenic models. Science 282:1079-1083.

Roses AD. 1995. Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer disease. Ann Neurol 38:6-14.

Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonnycastle L, Weber JL, Alonso ME, Potter H, Heston LL, Martin GM. 1992. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer disease locus on chromosome 14. Science 258:668-671.

Selkoe DJ, Bell DS, Podlisny MB, Price DL, Cork LC. 1987. Conservation of brain amyloid proteins in aged mammals and humans with Alzheimer disease. Science 235:873-877.

Shock NW, Greulich RC, Costa PT Jr, Andres R, Lakatta EG, Arenberg D, Tobin JD. 1984. *Normal Human Aging: The Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Baltimore: U.S. Department of Health & Human Services.

Suzuki N, Cheung TT, Cai X-D, Odaka A, Otvos L Jr, Eckman C, Golde TE, Younkin SG. 1994. An increased percentage of long amyloid β protein secreted by familial amyloid protein precursor (APP717) mutants. Science 264:1336-1340.

Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R. 1991. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. Ann Neurol 30:572-580.

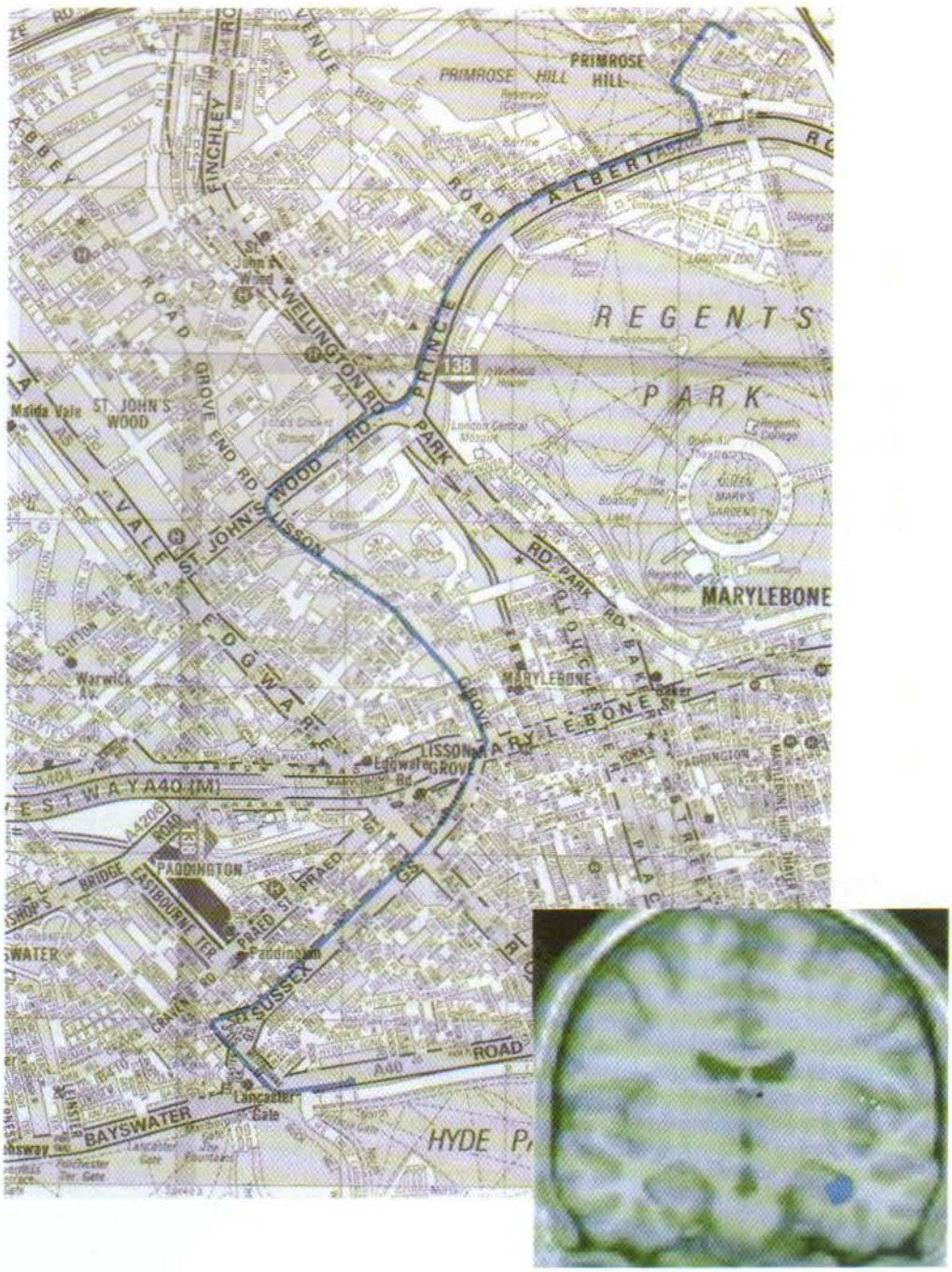
Van Broeckhoven C, Haan J, Bakker E, Hardy JA, Van Hul W, Wehnert A, Vegter-Van der Vlis M, Roos RAC. 1990. Amyloid protein precursor gene and hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (Dutch). Science 248:1120-1122.

Whitehouse PJ, Price DL, Struble RG, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. 1982. Alzheimer disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. Science 215:1237-1239.

Wisniewski HM, Terry RD. 1973. Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque. In: HM Zimmerman (ed). *Progress in Neuropathology*, 2:1-26. New York: Grune & Stratton.

Wong PC, Zheng H, Chen H, Becher MW, Sirinathsinghji DJS, Trumbauer ME, Chen HY, Price DL, Van der Ploeg LHT, Sisodia SS. 1997. Presenilin 1 is required for *Notch1* and *Dll1* expression in the paraxial mesoderm. Nature 387:288-292.

Parte IX


PRIMROSE HILL
PRIMROSE HILL
ALBERTA
REGENT'S
PARK
MARYLEBONE
ST. JOHN'S WOOD
WELLINGTON RD
PRINCE
PARK
LISSON
GROVE
EDGWARE
ROAD
FINCHLEY
ST. JOHN'S WOOD
GROVE END RD
VALE
Maida Vale
Warwick Av.
MARYLEBONE
LISSON GROVE
Edgware Rd
PADDINGTON
BRIDGE
EASTBOURNE TER
PRAED ST
Paddington
SUSSEX
ROAD
A40
Lancaster Gate
BAYSWATER
HYDE P
A404
A4206
138

Página anterior

El hipocampo está implicado en el procesamiento de la memoria espacial de los seres humanos. Gran parte del comportamiento humano se desarrolla en ambientes familiares en los que el conocimiento de la disposición espacial se ha convertido en parte de la denominada memoria semántica. En este estudio se utilizó la tomografía de emisión de positrones para examinar los sustratos nerviosos de la recuperación de la memoria topográfica por taxistas de Londres con muchos años de experiencia mientras recordaban rutas complejas alrededor de la ciudad. El recuerdo de la ruta, marcada aquí desde Hyde Park a Primrose Hill, produjo la activación de una red de regiones encefálicas específicas, como el hipocampo derecho. El recuerdo de señales famosas cuya localización topográfica desconocían los taxistas activó partes semejantes del encéfalo, excepto el hipocampo derecho. Esto indica que el hipocampo derecho se usa específicamente para la navegación en ambientes especiales a gran escala. En cambio, la reaparición no topográfica de la memoria semántica implica a la circunvolución frontal inferior izquierda. (Basado en imágenes de Maguire, EA, Frakowiak RS, Frith CD 1996. Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation. Proc R Soc London B 263:1745-1750.)

IX Lenguaje, pensamiento, estado de ánimo, aprendizaje y memoria

LOS CENTROS SENSITIVOS Y MOTORES ocupan menos de la mitad de la corteza cerebral en el hombre. El resto de la corteza está ocupado por las áreas de asociación, que coordinan lo que sucede en los centros sensitivos y motores. Tres son las áreas de asociación (prefrontal, occipitoparietotemporal y límbica) que están implicadas en la planificación cognitiva de la conducta, el pensamiento, los sentimientos, la percepción, el lenguaje, el aprendizaje, la memoria, la emoción y la destreza motora.

En su mayor parte, las primeras pruebas que demostraban la relación entre las funciones cognitivas y las áreas de asociación procedían de estudios clínicos de pacientes con lesión cerebral. Por ejemplo, el estudio del lenguaje en los pacientes con afasia ha generado información importante sobre cómo se distribuyen los procesos mentales humanos en los dos hemisferios del cerebro. Más recientemente, los estudios con animales de experimentación, entre ellos los ratones modificados genéticamente, han proporcionado conocimientos importantes de los mecanismos neuronales que subyacen a otras funciones mentales además del lenguaje.

La manipulación genética de los animales de experimentación también ayuda a evaluar la contribución relativa de los genes y el aprendizaje a tipos específicos de conducta. Incluso las capacidades cognitivas superiores tienen un componente genético. La composición musical es un ejemplo excelente. La música se ajusta a reglas complejas desusadamente abstractas que deben ser aprendidas, pero tiene claramente un componente genético entrelazado con los aspectos aprendidos. El gran compositor Johann Sebastian Bach tuvo muchos hijos, cinco de los cuales fueron destacados músicos y compositores. Su único nieto fue también compositor y clavecinista en la Corte de Prusia. En 1730 Bach escribió con orgullo que era capaz de «hacer un concierto vocal e instrumental con su propia familia».

La neurociencia actual es neurociencia *cognitiva*, fusión de la neurofisiología, la anatomía, la biología del desarrollo, la biología celular y molecular, y la psicología cognitiva. Esta disciplina se fundamenta en la idea, establecida inicialmente por Hipócrates hace más de dos mil años, de que el estudio apropiado de la mente comienza en el cerebro. Hasta hace dos decenios, el estudio de las funciones mentales superiores se realizaba de dos maneras complementarias: a través de la observación psicológica y por medio de la fisiología experimental

invasora. En la primera mitad del siglo veinte, para evitar los conceptos y las hipótesis no verificables, la psicología se ocupó de manera rigurosa de las conductas definidas de forma estricta como estímulos y respuestas observables. Los conductistas ortodoxos pensaban que no era productivo tratar acerca de la conciencia, los sentimientos, la atención o incluso la motivación.

Concentrándose sólo en los actos motores observables, los conductistas se preguntaban, ¿qué puede hacer un organismo y cómo lo hace? Desde luego, el análisis cuantitativo detenido de los estímulos y las respuestas ha contribuido enormemente a nuestra comprensión de la adquisición y de la utilización del conocimiento «implícito». Sin embargo, los hombres y otros animales superiores poseen también conocimiento «explícito». Por ello necesitamos también preguntar, ¿qué conoce el animal sobre su mundo, y cómo ha llegado a conocerlo?, ¿cómo está representado este conocimiento en su cerebro?, ¿y cómo se diferencian el conocimiento explícito del conocimiento implícito?

El empeño moderno en comprender los mecanismos neurológicos de las funciones mentales superiores comenzó a finales del siglo dieciocho cuando Franz Joseph Gall, un neuroanatomista germano, propuso que las funciones mentales se localizan en el cerebro de forma diferenciada. Los neurólogos clínicos de mediados del siglo XIX, que veían a sus pacientes como «experimentos naturales» de la función cerebral, estudiaron las lesiones cerebrales en las autopsias para descubrir dónde se localizaban las funciones cerebrales concretas. En 1861, Pierre Paul Broca, basándose en los cerebros dañados de pacientes con afasias, convenció a la comunidad científica de que el lenguaje era controlado por un área específica del lóbulo frontal izquierdo. Poco después se localizó el control de los movimientos voluntarios y se perfilaron diversas áreas de las cortezas sensitivas primarias de la visión, la audición, la sensibilidad somática y el gusto.

La neurociencia sólo está comenzando a analizar la naturaleza de las representaciones internas que, según afirman insistentemente los psicólogos cognitivos, se interponen entre el estímulo y la respuesta,

y los muy reales procesos mentales dinámicos estudiados por los psicoanalistas. La neurociencia no ha sido capaz aún de abordar directamente el sentimiento subjetivo de individualidad, voluntad y propósito común a todos nosotros. En el pasado, el hecho de atribuir la manifestación de una determinada conducta a procesos mentales que no podían ser observados directamente significaba que el proceso se debía excluir del estudio, porque no se disponía de técnicas fiables para examinar la función cerebral en el contexto de la conducta. En esta parte del libro demostramos que, dado que el sistema nervioso es ahora más accesible a los experimentos de la conducta, las representaciones internas de la experiencia se pueden examinar de una manera controlada.

Una preocupación esencial de la psicología cognitiva y del psicoanálisis es la importancia relativa de los factores genéticos y del aprendizaje en la formación de la representación mental del mundo. Estas disciplinas se pueden ver reforzadas por el conocimiento acerca de la conducta que en el momento actual ofrece la neurobiología. La tarea para los años venideros es alumbrar una psicología que, aunque continúe ocupándose de los problemas de la representación mental, la dinámica cognitiva y los estados mentales subjetivos, se base firmemente en la neurociencia empírica.

Parte IX

Capítulo 59. Lenguaje y afasias

Capítulo 60. Trastornos del pensamiento y de la voluntad: esquizofrenia

Capítulo 61. Trastornos del estado de ánimo: depresión, manía y trastornos de ansiedad

Capítulo 62. Aprendizaje y memoria

Capítulo 63. Mecanismos celulares del aprendizaje y bases biológicas de la individualidad

59

Lenguaje y afasias

El lenguaje es la capacidad para codificar las ideas en señales y debe diferenciarse del pensamiento, la alfabetización y el uso correcto

El lenguaje tiene un diseño universal

El lenguaje complejo se desarrolla espontáneamente en los niños

Las lenguas se aprenden, y es innata la capacidad de aprender una lengua

Otros animales parecen carecer de algo homólogo al lenguaje humano, pero el lenguaje puede haber evolucionado a partir de la selección natural darwiniana

El estudio de la afasia condujo al descubrimiento de zonas críticas del cerebro relacionadas con el lenguaje

La afasia de Broca se produce como resultado de una gran lesión del lóbulo frontal

Las personas con afasia de Broca tienen dificultad para comprender oraciones gramaticalmente complejas

La afasia de Wernicke se produce como resultado de la lesión de las estructuras del lóbulo temporal izquierdo

La afasia de conducción es el resultado de la lesión de las estructuras que interaccionan con las principales áreas del lenguaje del cerebro

Las afasias transcorticales motoras y sensitivas son el resultado de lesiones en zonas próximas a las áreas de Broca y de Wernicke

La afasia global es una combinación de las afasias de Broca, Wernicke y de conducción

Más allá de las áreas clásicas del lenguaje: otras zonas del cerebro son importantes para el lenguaje

El hemisferio cerebral derecho es importante para la prosodia y la pragmática

La alexia y la agrafia son trastornos adquiridos de la lectura y de la escritura

La dislexia del desarrollo es una dificultad en el aprendizaje de la lectura

Resumen

EL LENGUAJE ES EL EXTRAORDINARIO sistema que permite a las personas comunicar una ilimitada combinación de ideas utilizando una corriente muy estructurada de sonidos (o, en el lenguaje de los signos, de gestos manuales y faciales). El lenguaje es la parte más accesible de la mente, y durante milenios ha sido una preocupación central de los investigadores en muchas disciplinas. La investigación científica intensiva realizada por lingüistas y psicolingüistas en los últimos 40 años ha puesto de manifiesto que todas las lenguas tienen unos principios fundamentales básicos similares, y que el lenguaje surge espontáneamente en todos los niños normales en todas las sociedades. El lenguaje, pues, parece ser una forma de adaptación del conjunto de la especie y, como vamos a ver, se fundamenta en circuitos nerviosos de gran complejidad.

El lenguaje es la capacidad para codificar las ideas en señales y debe diferenciarse del pensamiento, la alfabetización y el uso correcto

La palabra *lenguaje* se utiliza de muchas maneras, y al emprender la investigación científica del lenguaje es útil distinguir la facultad nuclear del lenguaje en sí mismo de otras capacidades que a menudo se agrupan con él.

En primer lugar, se afirma a menudo que el lenguaje es inextricable del pensamiento, pero en realidad ambos deben distinguirse. El *pensamiento* es la capacidad de tener ideas y de inferir ideas nuevas a partir de las antiguas; el *lenguaje* es la capacidad de codificar ideas en señales para comunicarse con alguien. El lenguaje, el código por el que transmitimos nuestras ideas, es diferente de las ideas en sí mismas. La gente no sólo piensa en las palabras y frases de su lenguaje; el pensamiento puede tener lugar en ausencia de lenguaje. Los lactantes, los primates no humanos, los individuos afásicos y los adultos humanos normales están pensando cuando utilizan imágenes visuales, conceptos y proposiciones abstractas, y otras formas de pensamiento no lingüísticas.

Además, el lenguaje es demasiado ambiguo y esquemático como para poder expresar la totalidad del conocimiento de una persona.

En segundo lugar, el lenguaje debe diferenciarse de la lectura y de la escritura. El lenguaje escrito es una invención reciente en la historia de la humanidad, y se ha de enseñar de manera explícita, con desigual resultado. Finalmente, el dominio del lenguaje no equivale a dominar las normas de la *gramática preceptiva* que rigen su «correcta» utilización, formuladas por los profesores y los manuales de estilo. Estas normas especifican las diferencias entre los dialectos habitual y no habitual de una lengua (p. ej., *para aquí* frente a *pacá*), así como las convenciones en relación con la prosa escrita. El estudio científico del lenguaje es *descriptivo*. Se ocupa de cómo hablan las personas, no de cómo deberían hablar. Por tanto, para los lingüistas, la «gramática» se refiere a las normas que permiten a las personas conectar sus pensamientos en frases, tanto cuando hablan como cuando comprenden.

El lenguaje tiene un diseño universal

Todas las culturas humanas tienen un lenguaje, que las personas utilizan de manera creativa para transmitir nuevas ideas. ¿Cómo lo hacen?

El diseño del lenguaje se basa en dos componentes: palabras y gramática. Una *palabra* es una asociación arbitraria entre un sonido y un significado. Por ejemplo, los hispanohablantes utilizan la palabra *gato* (en contraposición a *pato, perro* o *mato)* para referirse a cierto animal, no porque la palabra tenga una conexión natural con este animal sino simplemente porque es una convención compartida utilizada por una comunidad de hablantes que han memorizado, en algún momento de su vida, la conexión entre el sonido y el significado. A la edad de 6 años, los niños comprenden alrededor de 13 000 palabras, y los que terminan la enseñanza secundaria dominan al menos 60 000. Esto significa que los niños conectan un nuevo sonido con un significado cada 90 minutos de tiempo en que están despiertos. La conexión es de dos direcciones: los niños sólo tienen que oír la palabra para utilizarla ellos mismos; no necesitan modelado ni retroacción.

Las palabras del vasto vocabulario abierto (o contenido) se refieren al amplio número de conceptos, como objetos, estados, acontecimientos, movimientos, cualidades, personas, caminos y lugares, y entre ellos se encuentran los nombres, los verbos, los adjetivos, los adverbios y algunas preposiciones. Las palabras del vocabulario cerrado (o gramatical), más reducido, tienen un conjunto de significados más restringidos relacionados con el tiempo, la lógica y las relaciones entre los contenidos de las palabras. Se utilizan principalmente para definir la estructura de la frase, encontrándose entre ellos los artículos, los verbos auxiliares, los prefijos y sufijos, las partículas y las preposiciones no incluidas en la clase abierta.

La *gramática* es el sistema que especifica cómo las unidades del vocabulario se pueden combinar en palabras, locuciones y oraciones, y cómo el significado de una combinación se puede determinar por los significados de las unidades y la forma en que está dispuesta. Nos permite diferenciar, por ejemplo, entre *Un hombre muerde a un perro* y *Un perro muerde a un hombre*, modificando la ubicación de las palabras *hombre* y *perro* en relación con *muerde*. Dado que la gramática se basa en una serie de reglas para unir las palabras en nuevas combinaciones, más que en el almacenamiento y recuerdo de frases con palabras fijas, el número de frases que un hablante puede producir y comprender es inmenso. El número de posibilidades crece exponencialmente con la longitud de la frase; hay del orden de 10^{20} frases con sentido gramatical de 20 palabras o menos. Desde luego, el número de frases posibles es, en principio, infinito, ya que uno puede yuxtaponer una frase en otra sin límite: *Yo pienso que él piensa que ella piensa que...*

La gramática tiene tres componentes principales: morfología, sintaxis y fonología. La *morfología* se refiere a las normas de combinación de las palabras y de los sufijos para formar palabras mayores, como en *aceptar + able* o *mordedura + s*. En muchas lenguas la morfología desempeña un papel crucial a la hora de transmitir quién hizo qué a quién. Los sustantivos están marcados con sufijos que ayudan a indicar si el nombre es el agente, la parte afectada u otro tipo de participante en el acontecimiento o el estado, y los verbos están marcados con sufijos que definen diversas propiedades de estos participantes (como persona, número y género). El anglosajón se apoyaba firmemente en estos recursos, mientras que el inglés moderno tiene vestigios de ellos en el caso de los pronombres (*I* en contraposición a *me, he* en contraposición a *him)* y en la concordancia sujeto-verbo (*He dawdles* en contraposición a *They dawdle; dawdle = perder el tiempo)*[1].

La *sintaxis* consiste en reglas para combinar las palabras en sintagmas y oraciones y para determinar las relaciones entre las palabras. Estas reglas no ordenan simplemente las palabras en una secuencia lineal. En el fondo, la sintaxis comprende tres principios. Primero, las secuencias de palabras son agrupadas en sintagmas, que a su vez se agrupan en otras estructuras mayores (proposiciones), y así sucesivamente, definiendo una estructura de las oraciones similar a un árbol. Por ejemplo, en *Animal Crackers* Groucho Marx decía, «Una vez disparé a un elefante en pijama; nunca sabré cómo se metió en mi pijama». El chiste consiste en el hecho de que son posibles dos estructuras de frase para la misma secuencia de palabras: «[Disparé] [a un elefante] [en pijama], y [Disparé] [a un elefante en pijama].»

[1] El español tiene aún mayor complejidad en el primer ejemplo (*yo*, en contraposición con *a mí* o *me*, y en el caso del verbo, las dos formas del verbo inglés para las distintas personas se convierten en español en una forma para cada persona: vengo, vienes, viene, venimos... (*N. del T.*).

En segundo lugar, el verbo determina cómo se integran las palabras en una estructura de frase para formar una proposición encadenada. Una palabra que figura como una «entrada del diccionario mental» de una persona tiene en cuenta no sólo su sonido, significado y categoría gramatical (sustantivo, verbo, adjetivo, preposición) sino también una subcategoría gramatical. Ejemplos familiares de subcategorías de verbos son los verbos transitivos e intransitivos. Un *verbo transitivo* necesita un objeto (p. ej., *María dijo su discurso*, nunca sólo *María dijo*), mientras que un *verbo intransitivo* no tiene un objeto (p. ej., decimos *María nació*, nunca *María nació la vida*). La subcategoría de un verbo especifica las funciones semánticas de sus *elementos*, los diferentes participantes en la acción o el estado expresado por el verbo. Por ejemplo, en las frases *El hombre teme al perro* y *El hombre asusta al perro, hombre* desempeña un papel diferente a pesar del hecho de que la palabra ocupa la misma posición en ambas frases. La palabra *teme* especifica que «el sujeto es el que lo experimenta, el objeto es la causa», mientras que *asusta* especifica que «el sujeto es la causa, el objeto es el que experimenta el temor». Para comprender cualquiera de estas frases, se debe diferenciar entre el sujeto y el objeto; pueden identificarse por su posición en la estructura de la frase, sus desinencias, o ambos.

El tercer principio sintáctico es que dos sintagmas en una oración a veces están ligados de manera que se refieren a lo mismo, fenómeno que se conoce como *anáfora*. Por ejemplo, en la frase *Sheila se lavó* , es evidente que las palabras *Sheila* y *se* aluden a la misma persona. A veces el proceso de anáfora une una palabra a una elipsis estructural/vacío estructural posterior en la oración que proporciona la clave de la función que desempeña la palabra dentro de la oración. En la frase: *A qué hombre mordió el perro* _____, la función semántica de a *qué hombre* (el hombre que fue mordido) no está determinada por la posición inicial del sintagma, sino por la posición vacía del objeto después de la palabra *mordió*. Es decir, la posición del objeto queda vacía y no se expresa de manera abierta en las manifestaciones del emisor. Este fenómeno es la causa de que Noam Chomsky diferenciara entre la estructura profunda y la estructura superficial de la oración. En la *estructura profunda* cada sintagma está en su posición apropiada (por ejemplo, *a qué hombre* iría después de *mordió*). Sin embargo, una norma de movimiento o transformación puede mover un sintagma a otra posición (como el comienzo de una oración), dejando detrás un hueco (o *huella*). La estructura resultante se conoce como *estructura superficial*.

El tercer subsistema de la gramática, la *fonología*, consiste en una serie de reglas que combinan sonidos para producir un patrón constante de lenguaje. Por ejemplo, reconocemos que *talima* puede ser una palabra española, mientras que *ngagat* probablemente no lo es. Al contrario que la morfología y la sintaxis, la fonología no asigna un significado a los elementos que combina. Los elementos sonoros de los fonemas, como *t* e *i*, así como sus componentes articulatorios, como la sonoridad y la utilización del ápice de la lengua, en sí mismos no tienen significado, ni su disposición corresponde a ninguna relación significativa entre entidades. (No hay nada en el orden de *d, o, g* y *o* que prediga que el significado de *dogo* es diferente de *godo*). Las reglas de la fonología, pues, son sólo una manera de tomar un pequeño conjunto de gestos articulatorios básicos y utilizarlos para formar un amplio conjunto de palabras posibles, cada una con significado arbitrario que debe ser memorizado. La fonología comprende también la *prosodia:* patrones de entonación, énfasis y ritmo que abarcan frases y oraciones enteras. La prosodia puede tener un papel gramatical —por ejemplo, en la diferenciación de las palabras (*plátano* en contraposición con *plata no*)— así como una función de comunicación más amplia, diferenciando las preguntas de las aseveraciones, resaltando énfasis, sarcasmo, o la expresión de emociones.

La sola utilización de la gramática o del léxico no permite producir o comprender una oración. La gramática y el léxico son meros códigos, o protocolos, que establecen la relación entre los significados y las señales para un lenguaje determinado. Para generar una oración se deben elegir las palabras y utilizar las reglas gramaticales para codificar las ideas y las intenciones (es decir, el mensaje) y crear un conjunto de órdenes de articulación hacia el sistema motor. Para comprender una oración se deben coordinar la información sensorial recibida por el oído (o bien el sistema visual en el lenguaje de los signos y en la lectura) con la gramática y el léxico, y enviar información sobre la interpretación resultante (el mensaje) a los sistemas que subyacen a la memoria y al razonamiento. La utilización del lenguaje, pues, requiere patrones complejos de flujo de información que afectan a muchas partes del cerebro.

El lenguaje complejo se desarrolla espontáneamente en los niños

De acuerdo con Darwin, «El hombre tiene una tendencia instintiva a hablar, como vemos en los balbuceos de nuestros niños pequeños; mientras que ningún niño tiene esta conducta instintiva para fabricar cerveza, hornear o escribir». En el primer año de vida los niños trabajan con los sonidos. Comienzan a hacer sonidos similares a los del lenguaje a los 5-7 meses, balbucean sílabas bien formadas a los 7-8 meses y chapurrean algo parecido a oraciones hacia el primer año. En los primeros meses, pueden discriminar los sonidos del lenguaje, entre ellos algunos que no son utilizados en su lengua materna y que sus padres normalmente no discriminan (p. ej., los niños japoneses pueden diferenciar la *r* y la *l*). A los 10 meses discriminan fonemas en la misma medida que lo hacen sus padres. Esta puesta a punto de la percepción del lenguaje en relación con el lenguaje ambiental específico precede a las primeras palabras, por lo que debe ba-

sarse en complejos análisis acústicos realizados por el lactante, más que en la correlación por parte del bebé de los sonidos de las palabras con sus significados.

Las primeras palabras del niño las dice alrededor de cumplir su primer año, aumentando bruscamente la velocidad de aprendizaje de palabras hacia los 18 meses, que es también la edad a la que los niños encadenan palabras por primera vez en combinaciones como «*Más afuera*» o «guau-guau no tá». Los niños a la edad de 2 años comienzan a expresarse con estructuras de locuciones complejas a la par que dominan el vocabulario gramatical de su lengua (artículos, preposiciones,...etc.). A los 3 años, los niños utilizan palabras gramaticalmente correctas la mayor parte del tiempo, emplean la mayoría de las construcciones del lenguaje hablado de manera apropiada y, en general, sus patrones de conversación son fluidos y expresivos. Aunque los niños cometen muchos errores, éstos se producen en una minoría de las palabras que ellos utilizan, generalmente de manera muy sistemática. Desde luego, este hecho confirma lo que habríamos adivinado a partir del hecho de que los niños sean tan desenvueltos y creativos en su lenguaje: los niños deben realizar análisis gramaticales complejos del lenguaje de sus padres, en lugar de limitarse a imitarles.

Considérese, por ejemplo, este error de un niño de 3 años de edad: *Mami, ¿por qué él des lo apareció?* En primer lugar, muestra cómo el niño no se limita a registrar fragmentos de sonido sino que está muy atento a los límites entre las palabras. Este niño analiza equivocadamente *desaparecer* como *des aparecer*. En segundo lugar, este error muestra que los niños se esfuerzan en clasificar las palabras en categorías gramaticales. La palabra *aparecer* dicha por el niño se utiliza no como el verbo que utiliza un adulto, sino como una partícula que él ha deducido por el contexto que forma parte del verbo *des*. En tercer lugar, muestra cómo los niños buscan subcategorías gramaticales que determinan la interacción entre las palabras y la gramática. El niño, de manera creativa, convirtió un verbo intransitivo que significa «*desaparecer*» en un verbo transitivo que significa «causar la desaparición», de acuerdo con un patrón muy extendido en la gramática inglesa: *El hielo se derritió/ Ella derritió el hielo; El balón botó/Ella botó el balón*, etc.

Las lenguas se aprenden, y es innata la capacidad de aprender una lengua

El lenguaje, como otras capacidades cognitivas, no se puede atribuir por completo a una estructura innata ni al aprendizaje. Claramente, el aprendizaje desempeña un papel crucial: cualquier niño adquirirá cualquier lenguaje al que se le expone. Probablemente, los «niños salvajes» que son abandonados por sus padres y sobreviven en la selva, o los que crecen en ambientes mudos con padres trastornados, son siempre mudos. Pero no se puede aprender sin algún mecanismo innato que realice el aprendizaje; otras especies, expuestas a los mismos estímulos de entrada que los niños, no consiguen aprender nada. En 1959 Chomsky propuso una hipótesis, por aquel entonces revolucionaria, de que los niños poseen un circuito neuronal específicamente innato dedicado a la adquisición del lenguaje. La hipótesis es aún polémica; algunos psicólogos y lingüistas creen que la capacidad innata para el lenguaje es meramente una capacidad general de aprender patrones, no un sistema específico del lenguaje, y que las áreas del cerebro al servicio de estas habilidades no tienen propiedades específicamente hechas a la medida para el diseño del lenguaje.

Se han aportado diversas pruebas para apoyar la hipótesis de Chomsky. En primer lugar, está el hecho global de la distribución del lenguaje por todas la especies. Tanto las personas de culturas tecnológicamente primitivas, los niños indefensos de 3 años de edad, como los adultos con escasa formación de nuestra cultura dominan una gramática compleja cuando adquieren el lenguaje por primera vez, y lo hacen sin un entrenamiento ni una retroacción especiales. De hecho, cuando los niños en un medio social son privados de un lenguaje genuino, crean uno propio; así se desarrolló el lenguaje de los signos de los sordos. De manera similar, en los siglos XVIII y XIX, los niños esclavos que vivían en las plantaciones y los niños en otras sociedades con mezcla de culturas, expuestos a lenguajes *rudimentarios* empleados por sus padres desarrollaron lenguajes completos, llamados *criollos*, a partir de los lenguajes rudimentarios. En todos estos casos los lenguajes que los niños aprendieron o crearon siguen el diseño universal de lenguaje descrito anteriormente en este capítulo.

Además, el lenguaje y la inteligencia más general están disociados uno del otro en varias clases de trastornos. Los niños con un síndrome hereditario conocido como *déficit específico del lenguaje* pueden tener gran inteligencia, audición intacta y capacidades sociales normales, pero presentan una dificultad duradera para hablar y comprender según las normas gramaticales de su idioma. Por el contrario, los niños con ciertos tipos de retraso mental pueden expresar sus confabulaciones o pensamientos infantiles de manera fluida, gramaticalmente perfecta, y tienen valores normales en las pruebas de comprensión de oraciones complejas. Estas disociaciones, en las que se conservan las capacidades del lenguaje complejo a pesar de que la inteligencia está afectada, pueden darse en personas que tienen hidrocefalia causada por espina bífida y en personas con el síndrome de Williams, una forma de retraso mental asociada a una secuencia defectuosa en el cromosoma 7.

Para terminar, la gramática tiene un diseño parcialmente extravagante que trasciende las categorías subyacentes a los conceptos y razonamientos. Considérense las afirmaciones inglesas *It is raining (Está lloviendo)* y *Pat is running (Pat está corriendo)*. Tanto «It» como «Pat» tienen la misma función gramatical; las dos palabras actúan

como sujetos de la frase y ambas pueden ser intercambiadas con el verbo para formar una pregunta (*Is it raining? —¿Está lloviendo?—; Is Pat running? —¿Está Pat corriendo?)* a pesar de que «It» es una partícula para conservar la posición sin contenido cognitivo. A pesar de que la frase *El niño parece estar dormido* puede abreviarse por *El niño parece dormido,* la frase casi idéntica *El niño parece estar durmiendo* no puede sustituirse por *El niño parece durmiendo.* Estas sutilezas, asumidas por todos los que hablan sin un entrenamiento especial en la construcción de frases o retroacción sistemática, son consecuencias del diseño de la gramática; no pueden predecirse a partir de los principios que rigen lo que tiene sentido o lo que es fácil o difícil de comprender.

En resumen, los niños parecen adquirir el lenguaje utilizando capacidades que son más específicas que la inteligencia general, pero no son tan específicas como la capacidad de hablar un idioma determinado —inglés, japonés, etc—. ¿Qué es, pues, innato? Es de suponer que lo es cierto tipo de sistema neuronal que analiza las señales de comunicación de otras personas, no como secuencias arbitrarias de sonido o de conducta sino de acuerdo con el diseño del lenguaje. Siguiendo este diseño el niño aprende un léxico bidireccional de pares de sonidos y significados, así como diversos tipos de normas gramaticales arbitrarias. Un tipo reúne elementos fonológicos en palabras; otro tipo lo hace en palabras más grandes, locuciones, y oraciones de acuerdo con los principios de la estructura de la frase, categoría gramatical y subcategoría, caso y concordancia, anáfora, dependencias de fondo y transformaciones de movimiento. Cabe suponer que todas estas capacidades proceden de las adaptaciones del cerebro humano que se han ido produciendo a lo largo de la evolución humana.

Otros animales parecen carecer de algo homólogo al lenguaje humano, pero el lenguaje puede haber evolucionado a partir de la selección natural darwiniana

Se podría pensar que si el lenguaje ha evolucionado a través de la gradual selección natural darwiniana, debe tener un precursor en otros animales. Sin embargo, los sistemas de comunicación natural entre los animales no humanos son sorprendentemente diferentes del lenguaje humano. Se basan en uno de estos tres diseños: un repertorio finito de llamadas (p. ej., uno para avisar de los predadores, otro para reclamar un territorio), una señal análoga continua que registra la magnitud de alguna situación (p. ej., la distancia a la que una abeja danza indica la distancia a la que se encuentra la fuente de alimento) o series de respuestas ordenadas de manera aleatoria que sirven como variaciones de un tema (p. ej., una canción de un pájaro). No hay ni una insinuación del sistema de combinaciones infinitas y diferenciadas de los elementos significativos que aparecen en el lenguaje humano.

Se puede entrenar a algunos animales para que imiten algunos aspectos del lenguaje humano en un medio artificial. Se han hecho diversas demostraciones, famosas y polémicas, de gorilas y chimpancés a los que se les ha enseñado a usar algunos signos manuales basados en el Lenguaje Americano de los Signos (pero nunca su gramática), a manipular fichas o interruptores de luz coloreados y a ejecutar algunas órdenes verbales sencillas. También se ha enseñado a loros y delfines a reconocer o producir secuencias ordenadas de sonidos u otras señales. Estos estudios nos han enseñado mucho sobre las categorías cognitivas de las especies no humanas, si bien es dudosa la importancia de estas conductas animales en relación con el lenguaje humano.

No es cuestión de si uno desea denominar «lenguaje» a los sistemas artificiales obtenidos. Esa no es una pregunta científica, sino un problema de definición —¿Hasta dónde deseamos ampliar el significado de la palabra *lenguaje*? La cuestión científica, y la única importante en relación con si estas conductas entrenadas pueden servir como modelos animales de lenguaje, es si las capacidades son *homólogas* al lenguaje humano: si los dos sistemas cognitivos muestran la misma organización básica debido a la procedencia de un sistema simple en un antecesor común. Por ejemplo, los biólogos no discuten si las estructuras similares a alas de los roedores voladores (ardilla voladora) pueden designarse como «alas genuinas» o alguna otra cosa (una cuestión de definición que no aporta información). Estas estructuras no son homólogas a las alas de los murciélagos porque tienen una estructura anatómica diferente, que indica una historia evolutiva diferente. Las alas de los murciélagos son modificaciones de las manos de un antepasado mamífero común; las alas de la ardilla voladora son variaciones de su caja torácica. Las dos estructuras son similares en cuanto a su función, o *análogas,* pero no homólogas.

Aunque los sistemas de señalización artificial enseñen a los animales a tener algunas analogías con el lenguaje humano (p. ej., lo utilizan en comunicación y a veces implican combinar señales básicas), parece improbable que sean homólogos. Los chimpancés necesitan una enseñanza amplia ideada por otra especie (los seres humanos) para adquirir capacidades rudimentarias, en su mayor parte limitadas a un pequeño número de signos, ensartados de manera repetitiva, en secuencias casi aleatorias, que se usan con la finalidad de pedir comida o hacer gracias. El diseño central del lenguaje humano —en particular la formación de palabras, locuciones y oraciones de acuerdo con un plan único que sustente tanto la producción como la comprensión— no surge cuando los chimpancés se relacionan entre sí y, hasta donde se sabe, no se les puede enseñar.

Todo esto contrasta claramente con los niños humanos, que aprenden miles de palabras de manera espontánea; las combinan en nuevas secuencias estructuradas en las que cada palabra tiene su papel; respetan el orden de las

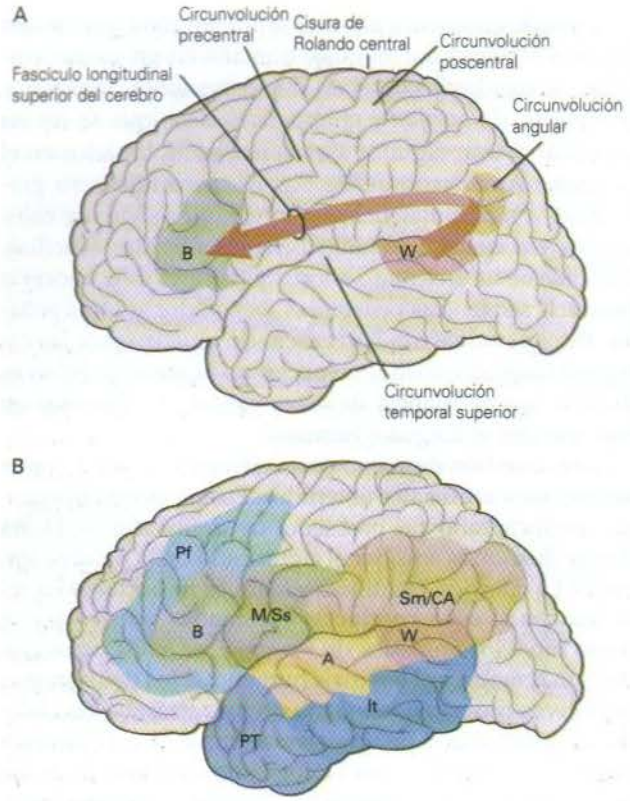


Figura 59-1. Áreas relacionadas con el lenguaje en el cerebro humano.

A. En esta vista lateral de la superficie exterior del hemisferio izquierdo se ofrece una perspectiva muy simplificada de las áreas cerebrales del lenguaje. El área de Broca (**B**) se encuentra adyacente a la región de la corteza motora (circunvolución precentral) que controla los movimientos de la expresión facial, la articulación y la fonación. El área de Wernicke (**W**) se encuentra en el lóbulo temporal posterosuperior próxima a la corteza auditiva primaria (circunvolución temporal superior). Las áreas de Wernicke y de Broca se unen mediante una vía bidireccional, el fascículo longitudinal superior del cerebro (*fascículo arqueado*) (**flecha marrón**). Estas regiones forman parte de una compleja red de áreas que contribuyen globalmente al procesamiento normal del lenguaje.

B. Una perspectiva más moderna y elaborada de las áreas del lenguaje en una visión lateral del hemisferio izquierdo. Estas áreas del lenguaje contienen tres sistemas funcionales: el sistema de ejecución, el sistema de mediación y el sistema conceptual. Aquí se muestran dos de ellos. El *sistema de ejecución* lo forman varias regiones localizadas alrededor de la cisura de Silvio izquierda. Comprende las áreas clásicas del lenguaje (**B** = área de Broca; **W** = área de Wernicke) así como la circunvolución supramarginal adyacente (**Sm**), la circunvolución angular (**CA**), la corteza auditiva (**A**), la corteza motora (**M**) y la corteza somatosensitiva (**Ss**). Los componentes posterior y anterior del sistema de ejecución, respectivamente el área de Wernicke y el área de Broca, están conectados entre sí por el fascículo longitudinal superior del cerebro. El *sistema de mediación* rodea el sistema de ejecución como un cinturón (**áreas azules**). Las regiones identificadas hasta ahora están localizadas en el polo temporal izquierdo (**PT**), corteza inferotemporal izquierda (**It**) y corteza prefrontal izquierda (**Pf**). El complejo de los ganglios basales izquierdo (no representado) es una parte integral del sistema de ejecución del lenguaje. (Cortesía de H. Damasio.)

palabras, las indicaciones de los casos y son concordantes con el lenguaje de los adultos; utilizan las oraciones con diversas finalidades no prácticas, como hacer comentarios sobre objetos interesantes; y de manera creativa interpretan la complejidad gramatical de los estímulos que reciben (lo que se refleja en sus errores sistemáticos o en su creación de nuevos lenguajes de signos y lenguajes criollos).

No obstante, esta falta de homología no arroja dudas sobre la evolución darwiniana gradual del lenguaje. Los humanos no surgieron directamente de los chimpancés. Ambos evolucionaron a partir de un antepasado común, probablemente hace unos 6 a 8 millones de años. Este período permite alrededor de 300 000 generaciones en las que el lenguaje puede surgir de manera gradual en el linaje que condujo al ser humano tras su separación del que condujo al chimpancé. Es de suponer que el lenguaje se desarrolló en el linaje humano debido a dos adaptaciones relacionadas en nuestros antepasados: Desarrollaron tecnología para explotar el medio local a lo largo de su vida y colaboraron estrechamente entre sí. Estas manifestaciones preexistentes del estilo de vida del homínido pueden haber sentado las bases del lenguaje, porque éste le habría permitido beneficiarse compartiendo con sus familiares, e intercambiando con sus vecinos, los conocimientos obtenidos con gran esfuerzo.

Los orígenes específicos del lenguaje son oscuros. *Homo habilis*, que vivió hace aproximadamente 2.5 a 2 millones de años, dejó detrás algunos alijos de instrumentos de piedra que pudieron servir como hogares o como lugares de despiece de carne. Compartir las habilidades requeridas para fabricar los instrumentos, así como la coordinación social precisa para compartir los alijos, pueden haber obligado a *H. habilis* a empezar a utilizar un lenguaje sencillo, aunque esto es pura especulación. Los cráneos de *H. habilis* muestran débiles huellas del patrón de las circunvoluciones de sus cerebros, y algunas de las áreas implicadas en la función del lenguaje en el hombre moderno (área de Broca y circunvoluciones supramarginal y angular) son visibles y de mayor tamaño en el hemisferio izquierdo. No podemos estar seguros, desde luego, de que éstas áreas fueran utilizadas para el lenguaje, puesto que tienen homólogos incluso en los monos, pero estas áreas homólogas no desempeñan una función en la comunicación vocal de los monos. *Homo erectus*, que se extendió desde África a lo largo de la mayor parte del viejo continente hace entre 1.5 millones y 500 000 años, dominaba el fuego y utilizaba una clase estereotipada de hacha manual de piedra. Es fácil imaginar algún tipo de lenguaje que desempeñara algún papel en estos logros, si bien, de nuevo, no podemos estar seguros.

Los primeros *Homo sapiens*, que, según se piensa, aparecieron hace aproximadamente 200 000 años y emigraron fuera de África hace 100 000 años, tenían un cráneo similar al nuestro, así como instrumentos mucho más complejos y elegantes con considerable variación regional. Casi con certeza tenían un lenguaje, dado que su

anatomía sugiere que eran biológicamente semejantes a los seres humanos modernos y que todos los humanos modernos poseen un lenguaje. Las principales razas humanas probablemente se diferenciaron hace unos 50 000 años, lo que supone un límite tardío en el surgir del lenguaje, porque todas las razas modernas poseen capacidades de lenguaje indiferenciables.

El estudio de la afasia condujo al descubrimiento de zonas críticas del cerebro relacionadas con el lenguaje

La falta de un homólogo del lenguaje en otras especies impide lograr un modelo de lenguaje en los animales, y nuestra comprensión de la base neuronal del lenguaje debe basarse en retazos de otras fuentes. Sin duda, la fuente más importante ha sido el estudio de los trastornos del lenguaje, conocidos como *afasias*, que están causadas por lesiones cerebrales focales, resultantes en su mayor parte, de un accidente cerebrovascular o un traumatismo craneoencefálico.

Los estudios iniciales de las afasias allanaron el camino de una serie de importantes descubrimientos sobre la base nerviosa del procesamiento del lenguaje. En primer lugar, sugirieron que en la mayoría de los individuos el lenguaje depende principalmente de las estructuras del hemisferio izquierdo más que de las del hemisferio derecho. Salvo en unos pocos casos, en los individuos diestros hay dominio del cerebro izquierdo en el lenguaje, al igual que en la mayoría de los zurdos. En conjunto, aproximadamente el 96 % de las personas depende del hemisferio izquierdo para el procesamiento del lenguaje relacionado con la gramática, el léxico, el ensamblaje de los fonemas y la producción fonética. Incluso lenguajes como el lenguaje americano de los signos, que se apoya en los signos visuomotores en lugar de en los signos del lenguaje hablado, depende principalmente del hemisferio izquierdo. En segundo lugar, el estudio temprano de la afasia reveló que la lesión de una de las dos áreas corticales, una en la región frontal lateral, la otra en el lóbulo temporal posterosuperior, se asociaba a un déficit del lenguaje importante y con perfil lingüístico diferente. Las dos zonas corticales son el área de Broca y el área de Wernicke (Fig. 59-1).

Estos hallazgos permitieron a los neurólogos desarrollar un modelo de lenguaje que se conoce como modelo de Wernicke-Geschwind. La primera versión de este modelo tenía los siguientes componentes. En primer lugar, se supuso que las dos áreas del cerebro, de Wernicke y de Broca, soportaban la carga del procesamiento de las imágenes acústicas de las palabras y de la articulación del lenguaje, respectivamente. En segundo lugar, se pensaba que el fascículo longitudinal superior del cerebro era una vía unidireccional que llevaba información desde el área de Wernicke al área de Broca. En tercer lugar, se pensaba que tanto el área de Wernicke como la de Broca que interaccionaban en las áreas de asociación multimodales. Después de que la palabra hablada se procesara en las vías auditivas y de que las señales auditivas alcanzaran el área de Wernicke, se provocaba el significado de la palabra cuando se activaban las estructuras cerebrales más allá del área de Wernicke.

Asimismo, los significados no verbales se convertían en imágenes acústicas en el área de Wernicke y se transformaban en vocalizaciones después de que dichas imágenes fueran transferidas al área de Broca a través del fascículo longitudinal superior del cerebro. Finalmente, las capacidades de escribir y de leer dependían de las áreas de Wernicke y de Broca. En el caso de la lectura, las aferencias visuales procedían desde las cortezas visuales izquierdas y, en el caso de la escritura, se podía producir una actividad motora desde el área de Exner (en la región premotora por encima del área de Broca).

Este modelo general sentaba las bases para una clasificación útil de las afasias (Cuadro 59-1) y facilitaba un contexto para la investigación de las bases neuronales de los procesos del lenguaje. No obstante, después de varios decenios de nuevos estudios de lesiones y de investigación en psicolingüística y neuropsicología experimental, se ha demostrado que el modelo general tiene importantes limitaciones. En particular, se han hecho grandes progresos a partir de la aparición de nuevos métodos de investigación, entre otros la tomografía de emisión de positrones (PET), la resonancia magnética funcional (RMf), los potenciales eléctricos relacionados con acontecimientos (ERP), y el registro directo de los potenciales eléctricos desde la corteza cerebral expuesta en pacientes que se someten a cirugía en casos de epilepsia refractaria. Cada una de éstas técnicas ha contribuido a definir mejor las áreas importantes para la ejecución de la función del lenguaje.

Como resultado de estos avances, ahora resulta evidente que las funciones de las áreas de Wernicke y de Broca no están tan claros como inicialmente parecía. Asimismo, el fascículo longitudinal superior del cerebro está considerado en la actualidad como un sistema bidireccional que une una amplia extensión de las cortezas sensitivas con las cortezas prefrontal y premotora. Por último, se ha determinado que otras regiones del hemisferio izquierdo, tanto corticales como subcorticales, están implicadas de forma importante en el procesamiento del lenguaje. Entre otras, se encuentran las cortezas asociativas superiores en las regiones frontal, temporal y parietal izquierdas, que parecen participar en la mediación entre los conceptos y el lenguaje; partes seleccionadas de la corteza en la región insular izquierda, que se cree está relacionada con la articulación del habla; y las áreas prefrontal y cingulada que se encargan del control ejecutivo y son mediadoras de la memoria y de los procesos de atención necesarios. El procesamiento del lenguaje requiere una amplia red de áreas cerebrales que interactúan.

Cuadro 59-1. Diagnóstico diferencial de los principales tipos de afasia

Tipo de afasia	Habla	Comprensión	Capacidad de repetición	Otros signos	Región afectada
Broca	No fluida, espontánea	Conservada en su mayor parte para palabras únicas y oraciones gramaticales simples	Reducida	Hemiparesia derecha (brazo > pierna); el paciente consciente del defecto, puede deprimirse	Corteza frontal posterior izquierda y estructuras subyacentes
Wernicke	Fluida, profusa, bien articulada, melódica	Reducida	Reducida	No signos motores; el paciente puede estar ansioso, agitado, eufórico o paranoide	Corteza posterior izquierda, y temporal media
Conducción	Fluida con algunos defectos de articulación	Intacta o en su mayor parte conservada	Reducida	A menudo ninguno; el paciente puede tener pérdida sensitiva cortical o debilidad en brazo derecho	Circunvolución temporal superior izquierda y supramarginal
Global	Escasa, no fluida	Reducida	Reducida	Hemiplejía derecha	Lesión masiva perisilviana izquierda
Transcortical motora	No fluida, explosiva	Inacta o conservada en gran medida	Inacta o conservada en gran medida	A veces debilidad en lado derecho	Anterior o superior al área de Broca
Transcortical sensitiva	Fluida; escasa	Alterada	Intacta o conservada en gran medida	Ausencia de signos motores	Posterior o inferior al área de Wernicke

El contexto actual surgido de este trabajo indica que tres grandes sistemas interaccionan íntimamente en la percepción y la producción del lenguaje. Un sistema está formado por las áreas del lenguaje de Broca y de Wernicke, áreas seleccionadas de la corteza de la ínsula y los ganglios basales. Juntas, éstas estructuras constituyen un *sistema de ejecución del lenguaje*. El sistema de ejecución analiza las señales auditivas de entrada de manera que se activa el conocimiento conceptual al tiempo que se asegura la construcción de los fonemas y gramatical, así como el control de la articulación. Este sistema de ejecución está rodeado de un segundo sistema, el *sistema de mediación*, formado por numerosas regiones separadas en las cortezas asociativas temporal, parietal y frontal (Fig. 59-1). Las regiones de mediación actúan como terceros agentes de intermediación entre el sistema de ejecución y un tercer sistema, el *sistema conceptual*, un conjunto de regiones distribuidas entre el resto de la cortezas asociativas superiores, que soporta el conocimiento conceptual.

La afasia de Broca se produce como resultado de una gran lesión del lóbulo frontal

La afasia de Broca no es una entidad única. La verdadera afasia de Broca persistente es un síndrome secundario a una lesión en el área de Broca (circunvolución frontal inferior izquierda, que contiene las áreas de Brodmann 44 y 45); los campos frontales que las rodean (la parte externa del área 6 de Brodmann, y las áreas 8, 9, 10 y 46); la sustancia blanca subyacente, la ínsula y los ganglios basales (Fig. 59-2); y una pequeña parte de la circunvolución temporal superior anterior. El habla del paciente es ardua y lenta, con trastorno de la articulación, faltando la entonación melódica del habla normal (Cuadro 59-2). No obstante, los pacientes tienen todavía un notable éxito en la comunicación verbal, incluso cuando sus palabras son difíciles de comprender, porque la selección de las palabras, en especial de los nombres, es a menudo correcta. Los verbos, así como las palabras gramaticales como las

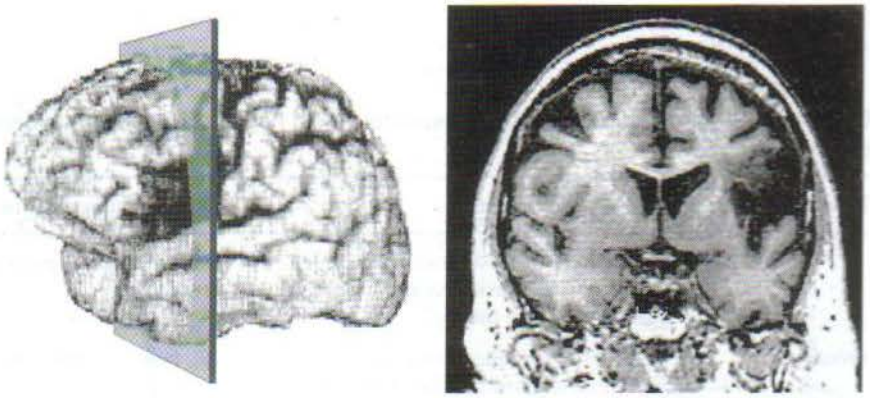


Figura 59-2. Afasia de Broca. **Izquierda:** Reconstrucción tridimensional mediante resonancia magnética (RM) de una lesión (un infarto en el opérculo frontal izquierdo, **área gris oscura**) en un paciente con afasia de Broca. **Derecha:** corte coronal del mismo cerebro realizado a lo largo del plano definido por el **plano azul.** El cerebro está visto de frente, con el hemisferio izquierdo en la mitad derecha de la imagen. El infarto se ve en negro.

conjunciones, se seleccionan peor y pueden faltar totalmente. Otro signo principal de la afasia de Broca es un defecto en la capacidad de repetir oraciones complejas pronunciadas por el examinador. En general, los pacientes con afasia de Broca parecen comprender las palabras y las frases que oyen, pero la comprensión es sólo parcial, como luego veremos.

Cuando la lesión se restringe al área de Broca exclusivamente, o a la sustancia blanca subyacente, un trastorno que en la actualidad se conoce como *afasia del área de Broca*, el paciente padece una afasia más leve y transitoria en lugar de una verdadera afasia de Broca.

Las personas con afasia de Broca tienen dificultad para comprender oraciones gramaticalmente complejas

Inicialmente se pensaba que la afasia de Broca era sólo un déficit de la producción, dado que la mayoría de los pacientes daban la impresión de que comprendían el habla superficial. Los modernos estudios psicolingüísticos han demostrado que las personas que tienen afasia de Broca comprenden las frases cuyo significado puede reconstruirse a partir del significado individual de cada una de las palabras que contiene, y con un conocimiento previo de cómo funciona el mundo. Por ejemplo, estos pacientes pueden comprender *La manzana que come el niño es roja*. Los niños comen manzanas, pero las manzanas no comen niños; las manzanas son rojas, no los niños. Sin embargo, no pueden comprender frases en las que el significado depende de una estructura gramatical compleja. No pueden comprender *El chico al que persigue la chica es alto*.

Los pacientes afásicos pueden comprender la primera frase, así como la mayor parte de una conversación superficial en general, basándose en el vocabulario y en el conocimiento general, sin ejercitar capacidades gramaticales. Pero tienen dificultades con la segunda frase porque tanto el chico como la chica pueden ser altos, y cualquiera de ellos puede perseguir al otro. La única manera de comprender la segunda frase es recuperar su estructura como frase, observar la entrada de la palabra *persigue* para encontrar las posiciones del que persigue y del que está siendo perseguido, y unir el hiato que sigue a *perseguir al chico*. Las personas con afasia de Broca tropiezan ante estas exigencias, lo que demuestra que su afasia no es sólo un trastorno de la producción del habla, sino que incluye déficit en el procesamiento de la sintaxis.

¿Es la afasia de Broca, pues, un déficit de gramática, lo que implica que el área de Broca es el centro de la gramática? En realidad no es así. En primer lugar, el habla de los pacientes con afasia de Broca no está totalmente exenta de estructura gramatical. Su habla retiene el orden de la frase de su particular lenguaje (es decir, sujeto-verbo-complemento, en inglés; sujeto-complemento-verbo en turco). Además, aunque los sufijos gramaticales como *-ed*, *-ing* y *-s* son omitidos a menudo en el habla de pacientes afásicos angloparlantes, los sufijos pueden estar conservados en el habla de pacientes afásicos que hablan otros idiomas en los que los sufijos son obligados para configurar la estructura fonológica de las palabras. En segundo lugar, las personas con afasia de Broca a menudo pueden realizar de forma sorprendente finos juicios gramaticales, discriminando las versiones gramaticalmente correctas e incorrectas de frases como las siguientes:

John finalmente fue besado por Louise
John fue finalmente besado Louise

Quiero que vayas ahora a la tienda.
Quiero que irás ahora a la tienda

Para que una frase esté bien formada gramaticalmente, necesita ciertos *morfemas* funcionales —la mínima unidad con significado de una palabra. La capacidad de los pacientes para reconocer que una frase necesita estos morfemas— junto con una incapacidad para analizar estos morfemas cuando se comprenden oraciones complejas —se ha denominado la *paradoja «sintaxis allí pero no aquí»*.

Una posible solución es que la principal dificultad sintáctica en la afasia de Broca es unir elementos en diferentes partes de la frase que deben referirse a la misma entidad (anáfora y relleno de hiatos). En *John fue finalmente besado por Louise*, la incapacidad para unir *John* con la po-

Cuadro 59-2. Ejemplos de producción espontánea del habla, comprensión auditiva y repetición de los tipos fundamentales de afasia

Tipo de afasia	Habla espontánea	Comprensión auditiva	Repetición
	Estímulo (Dibujo de merienda de la Batería de la Afasia Occidental): ¿Qué ve en este dibujo?	Estímulo: ¿Cuál parece ser el problema?	Estímulo: El pastelero estaba contento
Broca	«O sí. Hay un niño y una niña...un... coche...casa...faro (farola). Perro en ...barco.» «Hay una...m... café, y leyendo. Hay un... m...un niño...pescando.» (Tiempo transcurrido: 1 min 30 s)	«Sí, pero... bueno... No sé».	«Contento»
Wernicke	«Ah sí, es... varias cosas. Hay una niña...estirada...en un barco. Un perro. Otro perro uy,...es largo... en un barco. La señora, es una señora joven. Hay sitio. ¡Esto es...un árbol! Un barco. No. Es... una casa. Y aquí... un pastel. Hay mucha, mucho agua. Si, bien. Creo que ya he dicho un barco. Había visto un barco ahí. Ya lo he dicho... Varias cosas auí... un murciélago... un pastel... tienes un...» (Tiempo transcurrido: 1 min 20 s)	«Bien, he perdido mucho tiempo».	«Yo... no...un torero.»
Conducción	«Vale. Veo un tipo leyendo. Veo una mujer/pas...si.../echando bebida o algo. Y están sentaos bajo un árbol. Hay un ...coche detrás y detrás del coche una casa. Al otro lado, un tipo volando una copeta (cometa). Veo un perro y un tipo en el banco. Una bandera ondeando al viento. Grupo de/bos.../árboles detrás. Y un velero en el río, río,... lago. "No sé de que va... Ahí papelera."» (Tiempo transcurrido, 1 min 5 s)	«T: veo si no puedo hablar bien, si puedo tener... no tener problemas para decir palabras y frases».	«El panadero estaba...¿Cuál era la última palabra?» («Se lo repito: el pastelero estaba contento.») «El panadero-ro estaba ... uh...»
Global	(Gruñido)	(Gestos)	(Sin respuesta)

sición de objeto vacío después de *fue besado* haría la frase incomprensible. La persona afásica es capaz de detectar la incorrección gramatical *John fue finalmente besado Louise* simplemente dándose cuenta de que un verbo pasivo *(fue besado)* aparece de forma ilícita con un complemento directo. Este reconocimiento no depende de unir un hiato con su relleno. De hecho, la persona que tiene una afasia de Broca *no puede* reconocer que una frase es gramaticalmente incorrecta si esta falta de corrección proviene de una unión incorrecta entre dos elementos separados en una frase. Esto es, no discriminan bien entre oraciones como las dos parejas siguientes:

La mujer está fuera, ¿no es así?
La mujer está fuera, ¿no lo es así?

La niña se hizo un bocadillo
La niña se nos hicieron un bocadillo

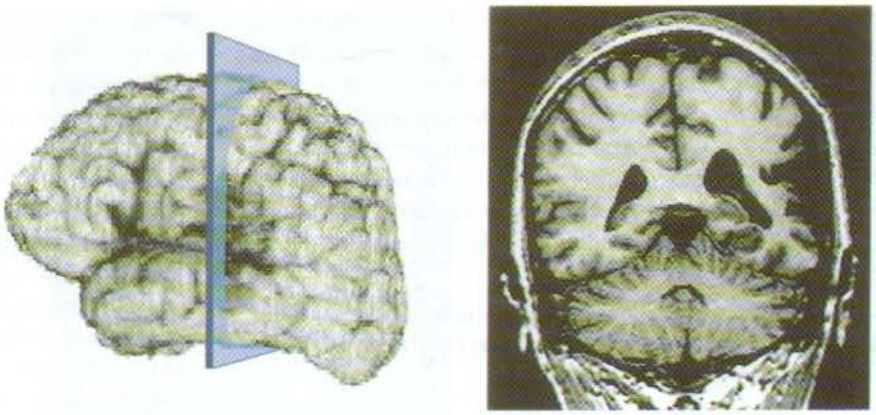


Figura 59-3. Afasia de Wernicke. Izquierda: reconstrucción tridimensional mediante imagen de resonancia magnética (RM) de una lesión en un paciente con afasia de Wernicke. El infarto afecta una extensa área de la corteza del lóbulo temporal, así como la sustancia blanca subyacente. En los casos graves se ven lesiones extensas y profundas. **Derecha:** corte coronal del mismo cerebro tomada a la altura señalada por el **plano azul**. Visión frontal del cerebro, con el hemisferio izquierdo en la mitad derecha de la imagen. El infarto se ve en negro.

La unión de dos elementos (relleno con espacio vacío, o antecedente con pronombre) requiere guardar el primer elemento en la memoria activa (Capítulos 19 y 62) hasta que se encuentra el segundo y los dos pueden unirse. Esto sugiere que el área de Broca y las regiones asociadas pueden participar en la memoria verbal a corto plazo que se necesita para la comprensión de la frase. Los estudios recientes de imagen cerebral funcional con PET han demostrado que el nivel de activación en una subregión del área de Broca aumenta cuando un sujeto tiene que comprender una oración en la cual hay un hiato amplio en el medio, en comparación con el nivel que hay cuando el sujeto debe comprender frases similares con hiatos cortos.

La idea de que el área de Broca está relacionada con el trabajo de la memoria a corto plazo es acorde con otros hallazgos. Se cree que la memoria activa tiene un asa fonológica consistente en un almacén de memoria transitoria para la información fonológica, así como un proceso de ensayo —un proceso de articulación encubierto en el que las órdenes se envían a los músculos de las cuerdas vocales pero no se ejecutan— que continuamente refresca la memoria. El área de Broca puede participar en el componente de ensayo de dicha asa, algo que concuerda con el papel bien documentado del área de Broca en la articulación.

Las estructuras que generalmente se dañan en la afasia de Broca verdadera, así como en la afasia del área de Broca, pueden formar parte de una red neuronal que participa tanto en el ensamblaje de los fonemas en palabras como en el de las palabras en las frases. Se cree que esta red se ocupa de los aspectos relacionales del lenguaje, entre ellos la estructura gramatical de las oraciones, así como el uso gramaticalmente correcto del vocabulario y de los verbos. Los otros componentes corticales de la red se localizan en las áreas externas de la corteza frontal izquierda (áreas de Brodmann 47, 46 y 9), la corteza parietal izquierda (áreas 40 y 39) y las áreas sensitivomotoras situadas por encima de la cisura de Silvio entre las áreas de Broca y de Wernicke (el sector inferior de las áreas 3, 1, 2 y 4) y de la ínsula.

La afasia de Wernicke se produce como resultado de la lesión de las estructuras del lóbulo temporal izquierdo

La afasia de Wernicke generalmente está causada por la lesión del sector posterior de la corteza asociativa auditiva izquierda (área 22 de Brodmann), aunque en los casos graves y persistentes hay afectación de la circunvolución temporal media y de la sustancia blanca profunda (Fig. 59-3). El habla de los pacientes con afasia de Wernicke es espontánea, melódica, emitida a velocidad normal, bastante diferente de la de los pacientes con afasia de Broca verdadera. Sin embargo, el contenido es a menudo ininteligible debido a frecuentes errores en la elección de las palabras y de los *fonemas*, las unidades individuales de sonido que forman los morfemas (Cuadro 59-2).

Los pacientes con afasia de Wernicke a menudo desplazan el orden de los sonidos individuales y de las agrupaciones de sonidos, y los añaden o sustraen a una palabra, de una manera que distorsiona el planteamiento fonémico previsto. Estos errores se conocen como *parafasias fonémicas* (*parafasia* se refiere a cualquier sustitución de un fonema o palabra correcta deseados por un fonema o palabra erróneo). Cuando los desplazamientos de fonemas son frecuentes y muy próximos, las palabras se hacen ininteligibles y se forman neologismos. Incluso cuando las palabras se constituyen con sonidos individuales apropiados, los pacientes con afasia de Wernicke tienen grandes dificultades para escoger las palabras que representen con precisión el significado buscado (lo que se conoce como *parafasia verbal* o *semántica*). Por ejemplo, un paciente puede decir *cacique* por *presidente*.

Estos pacientes también tienen dificultad para comprender frases pronunciadas por otros. Aunque este déficit es sugerido en el modelo de Geswind-Wernicke, ya no se considera el área de Wernicke como el centro de la

comprensión auditiva. El punto de vista moderno es que el área de Wernicke forma parte de un procesador de los sonidos del habla que asocia los sonidos con los conceptos. En este procesamiento participan, además del área de Wernicke, muchas partes del cerebro que están al servicio de la gramática, la atención, el conocimiento social, y el conocimiento de los conceptos que corresponden a los significados de las palabras en las frases.

La afasia de conducción es el resultado de la lesión de las estructuras que interaccionan con las principales áreas del lenguaje del cerebro

Los pacientes con *afasia de conducción* comprenden frases sencillas y tienen un habla inteligible, pero, al igual que los que padecen afasia de Broca o de Wernicke, no pueden repetir las frases de manera literal, no pueden unir fonemas de manera eficaz (y por tanto producen muchas parafasias fonémicas) y no pueden nombrar con facilidad imágenes y objetos (tarea conocida como *denominación por confrontación*). La producción del habla y la comprensión auditiva están menos afectados en la afasia de conducción que en los otros dos tipos principales de afasias (Cuadro 59-2).

La afasia de conducción persistente está causada por la lesión de la circunvolución temporal superior izquierda y del lóbulo parietal inferior (áreas 39 y 40 de Brodmann). La lesión se puede extender a la corteza auditiva primaria izquierda (áreas 41 y 42 de Brodmann), la ínsula y la sustancia blanca subyacente. No hay indicios de que la afasia de conducción esté causada por una simple interrupción o desconexión del fascículo longitudinal superior del cerebro exclusivamente. No obstante, la lesión destruye las proyecciones de acción anterógrada y de retroacción que interconectan la corteza temporal, parietal, insular y frontal. Este sistema de conexión parece formar parte de la red que se necesita para unir los fonemas en palabras y coordinar la articulación del habla.

Aun cuando el sustrato anatómico exacto de la afasia de conducción sigue sometido a revisión, y que en la actualidad el mecanismo del defecto parece diferente del propuesto en el modelo de Wernicke-Geschwind, Wernicke predijo correctamente los principales signos del síndrome. Esto es un testimonio de la considerable potencia de las primeras observaciones clínicas de la afasia.

Las afasias transcorticales motoras y sensorial son el resultado de lesiones en zonas próximas a las áreas de Broca y de Wernicke

El modelo de Wernicke-Geschwind predice que las afasias pueden ser causadas no sólo por la lesión de los componentes del sistema del lenguaje, sino también de las zonas y vías que conectan estos componentes con el resto del cerebro. Los pacientes con afasia transcortical motora no hablan con fluidez, pero pueden *repetir* incluso frases muy largas. De acuerdo con el modelo de Wernicke-Geschwind, la causa de la afasia es la desconexión de las áreas del lenguaje de aquellas que inician y controlan el habla espontánea; se conserva la capacidad de repetición porque la conexión con el área de Wernicke está intacta.

La afasia se ha relacionado con la lesión del área frontal dorsolateral izquierda, una parcela de corteza asociativa anterior y superior al área de Broca, aunque puede haber un daño sustancial en la propia área de Broca. La corteza frontal dorsolateral participa en la asignación de la atención y el mantenimiento de capacidades ejecutivas superiores, entre otras la selección de las palabras. Por ejemplo, parte del área está activada en los estudios de PET cuando los sujetos tienen que presentar nombres de acciones asociadas a objetos particulares (p. ej., decir *patada* en respuesta a *balón*). La lesión en esta área deja a los pacientes incapaces de realizar esta tarea, aunque puedan emitir palabras en una conversación normal.

La afasia puede deberse también a una lesión en el área motora suplementaria izquierda, localizada en la parte alta del lóbulo frontal, directamente por delante de la corteza motora primaria y enterrada en la cara mesial entre los hemisferios. La estimulación eléctrica del área en los pacientes no afásicos operados provoca que emitan vocalizaciones involuntarias o sean incapaces de hablar, y los estudios de neuroimagen han mostrado que esta área está activada en tareas de producción de habla. Por tanto, el área motora suplementaria parece contribuir a la iniciación del habla, mientras que las regiones dorsolaterales frontales contribuyen al control en curso, en particular cuando la tarea es difícil.

Las personas con afasia transcortical sensitiva tienen un habla fluida con deficiencia de la comprensión y también encuentran enormes dificultades para la denominación de objetos. Esta afasia se diferencia de la afasia de Wernicke de la misma manera que la afasia transcortical motora se diferencia de la afasia de Broca: la repetición está conservada. De hecho, los pacientes con afasia transcortical sensorial pueden repetir e incluso hacer correcciones gramaticales en frases y oraciones que no comprenden, y pueden repetir palabras de idiomas extranjeros. La afasia parece, pues, que es un defecto en la recuperación semántica, con capacidades fonológicas y sintácticas aún relativamente conservadas.

Se cree que la causa de las afasias transcorticales motoras y sensitivas es una lesión fuera del área perisilviana, en particular, fuera de los lóbulos temporal superior y parietal inferior, lo que explica la conservación de la capacidad de repetición. Las afasias transcorticales son, pues, el complemento de la afasia de conducción, conductual y anatómicamente. La propia afasia transcortical sensitiva parece estar causada por una lesión en algunas partes de la unión de los lóbulos temporal, parietal y occipital, que conectan las áreas del lenguaje perisilvianas con las partes del cerebro subyacentes al significado de las palabras.

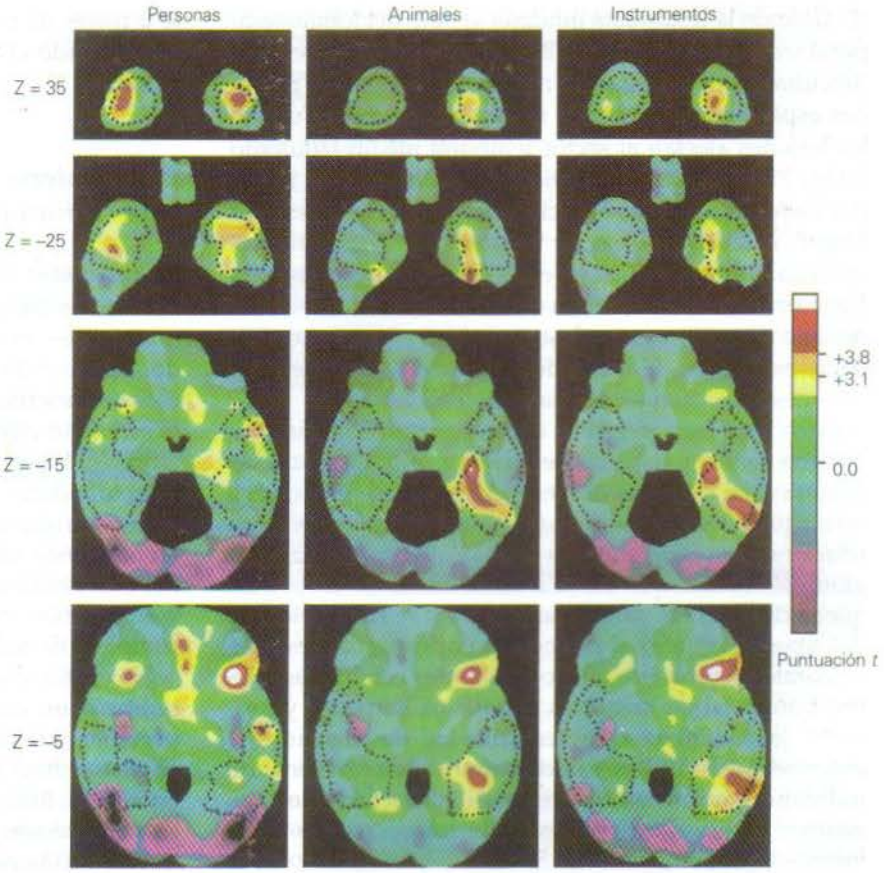


Figura 59-4. Las imágenes de tomografía de emisión de positrones comparan la actividad media ajustada en el cerebro durante tareas independientes: decir los nombres de personas especiales, animales e instrumentos. Todos los cortes son axiales (horizontales), con las estructuras del hemisferio izquierdo en la mitad derecha de cada una de las imágenes. El volumen explorado (la sección del cerebro que se ha tomado como muestra para el análisis) incluye las regiones de los polos inferotemporal y temporal (enmarcadas en las **líneas de puntos**). Las **zonas en rojo** tienen actividad estadísticamente significativa después de la corrección para múltiples comparaciones. Hay patrones diferenciados de activación en el polo inferotemporal y temporal izquierdo para cada tarea. (Cortesía de H. Damasio.)

La afasia global es una combinación de las afasias de Broca, Wernicke y de conducción

Los sujetos afásicos globales han perdido completamente la capacidad de comprender el lenguaje, formular el habla y repetir frases; por tanto es una combinación de las manifestaciones de las afasias de Broca, Wernicke y de conducción. El habla se reduce a unas pocas palabras en el mejor de los casos. La misma palabra puede utilizarse repetidas veces, de manera apropiada o no, en un vano intento de comunicar una idea. Sin embargo, pueden conservarse otras capacidades: habla no deliberada («automática») como el repertorio de palabrotas (utilizados de manera apropiada y con estructuras fonémicas, fonéticas y de inflexión correctas), hábitos como contar o recitar los días de la semana, y la capacidad de cantar melodías previamente conocidas y su letra. La comprensión auditiva está limitada a unas pocas palabras y expresiones idiomáticas.

La afasia global clásica está acompañada de debilidad en el lado derecho de la cara y parálisis de las extremidades derechas, y su causa es una lesión en la región anterior del lenguaje, así como en los ganglios basales y en la ínsula (como en el área de Broca), la circunvolución temporal superior (como en la afasia de conducción) y las regiones posteriores del lenguaje (como en la afasia de Wernicke). Una lesión tan amplia sólo puede ser causada por un infarto grande en la región irrigada por la arteria cerebral media.

Más allá de las áreas clásicas del lenguaje: otras zonas del cerebro son importantes para el lenguaje

Los correlatos anatómicos de las afasias clásicas abarcan sólo un mapa restringido de las áreas cerebrales relacionadas con el lenguaje. El pasado decenio de investigación sobre las afasias ha puesto al descubierto otros numerosos centros relacionados con el lenguaje en la corteza cerebral y en las estructuras subcorticales. Algunas se localizan en la región temporal izquierda.

Por ejemplo, hasta hace poco las cortezas temporal anterior e inferolateral, ya sea en el hemisferio derecho o en el izquierdo, no se habían relacionado con el lenguaje. Los estudios más recientes revelan que el daño en la corteza temporal izquierda (áreas 21, 20 y 38 de Brodmann) causan un trastorno grave y puro de la denominación: dificultad para recuperar las palabras sin que se acompañe de problemas de tipo gramatical, fonémico o fonéti-

co. Cuando la lesión está limitada al polo del lóbulo temporal izquierdo (área 38 de Brodmann), el paciente tiene dificultad para recordar los nombres de lugares y personas especiales, pero no los nombres comunes. Cuando las lesiones afectan al sector temporal medio izquierdo (áreas 21 y 20), el paciente tiene dificultades para recordar *tanto* los nombres especiales *como* los comunes. Por último, la lesión en el sector inferotemporal posterior izquierdo causa un déficit en el recuerdo de palabras para tipos determinados de ítems: herramientas y utensilios, pero no de palabras que designan cosas naturales o entidades especiales. El recuerdo de palabras que designan acciones o relaciones espaciales no está afectado.

Estos hallazgos sugieren que la corteza temporal izquierda contiene sistemas nerviosos que dan acceso a las palabras que designan diversas categorías de cosas, pero no a aquellas que indican las acciones de las cosas o sus relaciones con otras entidades. La localización de una región del cerebro que actúa como mediadora en la búsqueda de palabras para clases de cosas se ha inferido de dos tipos de estudio: el examen de pacientes con lesiones cerebrales por haber sufrido accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneales, encefalitis herpética y procesos degenerativos como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Pick; y estudios de imagen funcional de individuos normales y estimulación eléctrica de esas mismas cortezas temporales en el transcurso de intervenciones quirúrgicas (Fig. 59-4).

Otra zona no incluida en el modelo clásico es una pequeña sección de la ínsula, la isla de la corteza oculta en la profundidad dentro de los hemisferios cerebrales (Figura 59-5). Pruebas recientes sugieren que esta área es importante para la planificación o coordinación de movimientos de articulación necesarios para hablar. Los pacientes que tienen lesiones en ésta área tienen dificultad para pronunciar los fonemas en el orden apropiado; generalmente emiten combinaciones de sonidos que están muy próximas a la palabra buscada. A estos pacientes no les resulta difícil la percepción de sonidos del habla o el reconocimiento de sus propios errores y tampoco tienen problemas en encontrar la palabra, sólo en producirla. Esta zona se daña también en los pacientes con afasia de Broca verdadera y explica muchos de sus déficit de articulación.

Las cortezas frontales en la superficie mesial del hemisferio izquierdo, que comprenden el área motora suplementaria y la región anterior del cíngulo (también conocida como área 24 de Brodmann), desempeñan un papel importante en la iniciación y el mantenimiento del habla. También son importantes para la atención y la emoción, por lo que pueden influir en muchas funciones superiores. La lesión de éstas áreas no causa una afasia en el sentido estricto, pero impide la iniciación de movimiento (acinesia) y causa *mutismo*, la completa ausencia de habla. El mutismo es raro en los pacientes afásicos, y se ve sólo en los estadios tempranos del trastorno. Los pacientes con acinesia y mutismo no pueden comunicarse a través de palabras, gestos o la expresión facial. Tienen alterado el impulso de comunicarse en vez de una afasia.

El hemisferio cerebral derecho es importante para la prosodia y la pragmática

En casi todos los diestros, y en una mayoría menor de zurdos, las capacidades lingüísticas —fonología, léxico y gramática— están concentradas en el hemisferio izquierdo. Esta conclusión está apoyada por numerosos estudios de pacientes con lesiones cerebrales y de estudios de la actividad eléctrica y metabólica de los hemisferios cerebrales de personas normales. En los pacientes con «cerebro dividido», cuyo cuerpo calloso ha sido seccionado para controlar su epilepsia, el hemisferio derecho posee en ocasiones una capacidad rudimentaria de comprender o leer palabras, pero la capacidad sintáctica es escasa, y en muchos casos el hemisferio derecho no carece por completo de habilidades gramaticales o de vocabulario.

No obstante, el hemisferio cerebral derecho sí que desempeña un papel en el lenguaje. En particular, es importante para la prosodia de comunicación y emocional (énfasis, ritmo y entonación). Los pacientes con lesiones en la parte anterior del hemisferio derecho pueden tener una entonación inadecuada del habla; los que presentan lesiones en la parte posterior derecha tienen dificultades para interpretar el tono emocional del habla de otras personas. Además, el hemisferio derecho desempeña un papel en la *pragmática* del lenguaje. Los pacientes con lesión en el hemisferio derecho encuentran dificultades en la incorporación de frases en una narración coherente o en una conversación, así como en la utilización de un lenguaje apropiado para un medio social determinado. A menudo no comprenden las bromas. Estos déficit dificultan a los pacientes con lesión en el hemisferio derecho funcionar de forma eficaz en las situaciones sociales, lo que hace que sean rechazados por su conducta extraña.

Cuando se extirpa completamente el hemisferio izquierdo en adultos con enfermedad neurológica grave, sufren una pérdida de lenguaje permanente y catastrófica. Por el contrario, cuando se extirpa el hemisferio izquierdo de un lactante, aprende a hablar con fluidez. Los adultos carecen de esta plasticidad funcional; ésta diferencia relacionada con la edad es congruente con otros datos que indican que existe un período crítico para el desarrollo del lenguaje durante la infancia. Los niños pueden aprender varios idiomas perfectamente, mientras que la mayoría de los adultos que adoptan una nueva lengua arrastran un acento extranjero y errores gramaticales permanentes. Cuando se priva a los niños de estímulos lingüísticos porque sus padres son sordos o depravados, pueden recuperarlo plenamente si son expuestos al lenguaje antes de la pubertad, pero son sorprendentemente ineptos si la primera exposición se produce después.

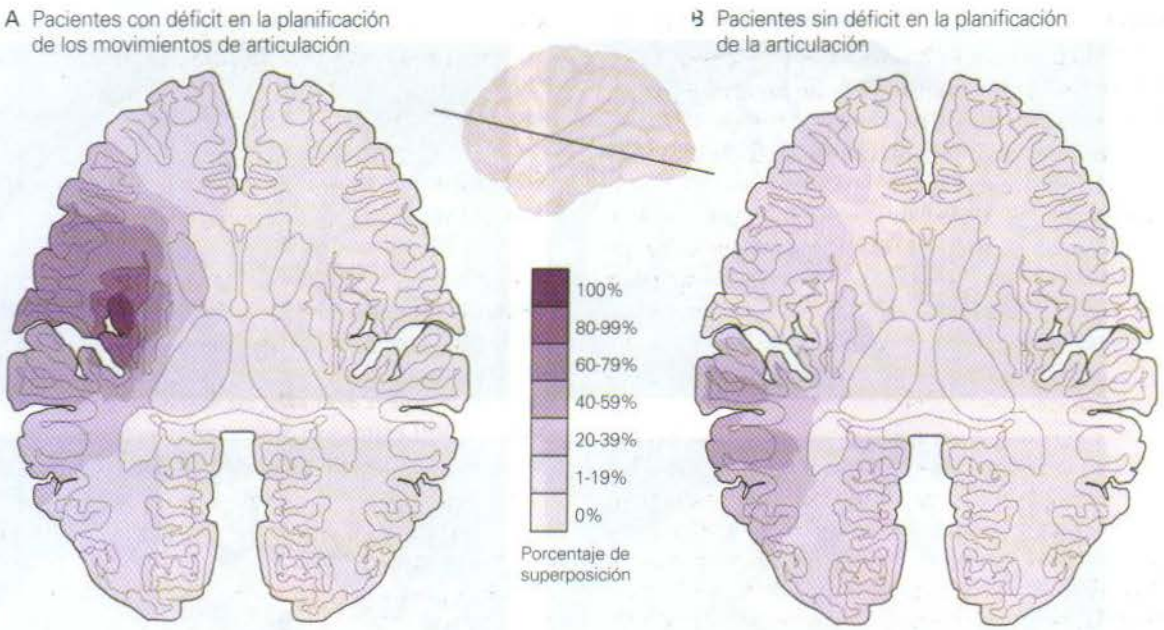


Figura 59-5

A. Se han reconstruido por medio del ordenador y superpuesto las lesiones de 25 pacientes con déficit en la planificación de movimientos de articulación. Todos los pacientes tenían lesiones que comprendían una pequeña sección de la ínsula, una zona de la corteza situada por debajo de los lóbulos frontal, temporal y parietal. El área infartada compartida por todos los pacientes se señala aquí en **violeta más oscuro.**

B. Asimismo se han reconstruido y superpuesto las lesiones de 19 pacientes sin déficit de planificación de los movimientos de articulación. Sus lesiones conservan por completo el área infartada en los pacientes con problemas de articulación. (Para esta figura, las lesiones del hemisferio izquierdo fueron reconstruidas en el lado izquierdo de la imagen.)

A pesar de la notable capacidad del hemisferio derecho de asumir la responsabilidad del lenguaje en los niños pequeños, parece menos apto para la tarea que el hemisferio izquierdo. Un estudio de un pequeño número de niños en los que se había extirpado uno de los hemisferios puso de manifiesto que los niños que sólo tenían el hemisferio derecho presentaban trastornos del lenguaje (así como de otros aspectos del funcionamiento intelectual), en comparación con los niños que tenían sólo un hemisferio izquierdo (estos niños estaban globalmente menos discapacitados). Al igual que las personas con afasia de Broca, los niños que sólo tienen el hemisferio derecho comprenden la mayoría de las frases de una conversación, pero tienen dificultades en la interpretación de construcciones más complejas, como las oraciones pasivas. Un niño con el hemisferio izquierdo único, por el contrario, no presenta dificultades ni siquiera con las oraciones complejas.

La alexia y la agrafia son trastornos adquiridos de la lectura y de la escritura

Ciertas lesiones cerebrales en adultos pueden causar *alexia* (también conocida como ceguera para las palabras), una alteración de la capacidad para leer, o bien *agrafia*, una alteración de la capacidad para escribir. Los dos trastornos pueden aparecer combinados o de forma individual, pudiéndose o no asociar a afasia, en función de la ubicación de la lesión causal. La lectura apareció sólo recientemente en la historia (hace menos de 5000 años), mientras que la alfabetización universal es aún más reciente (data de menos de un siglo). Por tanto, la alexia pura sin afasia no puede atribuirse a una deficiencia de un «sistema especial de lectura» en el cerebro, sino que puede deberse a una desconexión entre los sistemas visual y del lenguaje.

Dado que la visión es bilateral y el lenguaje está lateralizado, la alexia pura es el resultado de alteraciones en la transmisión de información visual a las zonas del lenguaje del hemisferio izquierdo. En 1892, el neurólogo francés Jules Dejerine estudió a un hombre muy inteligente y que sabía expresar muy bien sus ideas que había perdido recientemente la capacidad de leer, aun cuando podía deletrear, comprender las palabras que se le deletreaban, copiar palabras escritas y reconocer palabras después de escribir las distintas letras. El paciente no podía ver los colores en su campo visual derecho, pero por lo demás su visión estaba intacta en ambos campos visuales. La autopsia puso de manifiesto que había una lesión en un área crítica de la región occipital izquierda, que interrumpía la transmisión de las señales relaciona-

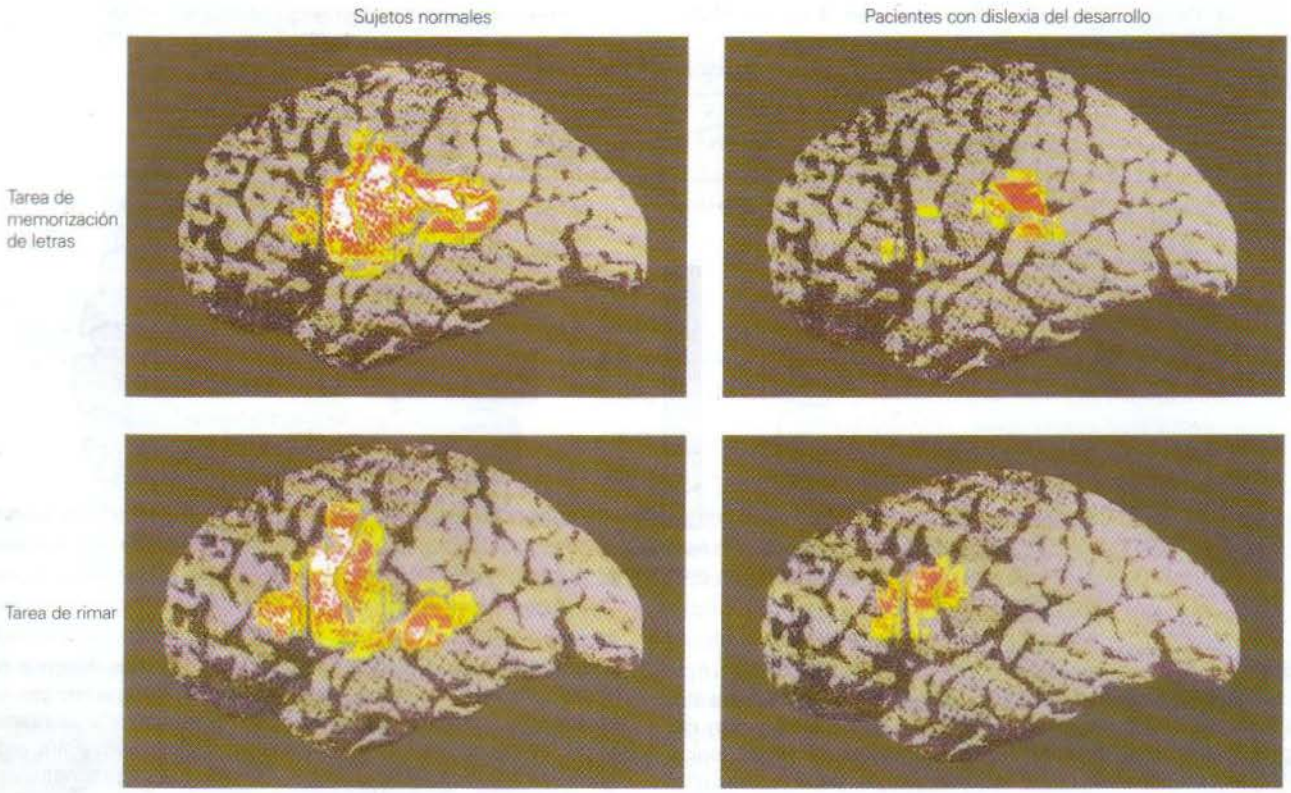


Figura 59-6. Zonas de variación significativa de la actividad, medida por la perfusión, cuando los sujetos realizaron dos pruebas de lenguaje. Las zonas activadas están superpuestas a una proyección lateral del hemisferio izquierdo dominante con el lóbulo frontal a la izquierda. Las dos imágenes de la **izquierda** son los resultados de sujetos normales, mientras que las de la **derecha** muestran los resultados en pacientes con dislexia del desarrollo.

Tarea de memoria: las dos imágenes superiores muestran la actividad asociada a recordar listas breves de letras. En el sujeto normal se activa un área extensa que afecta a la corteza frontal inferior izquierda, la corteza temporal superior y la corteza parietal inferior. En los pacientes disléxicos sólo se activa la corteza parietal inferior y la temporal superior.

Tarea de rimar: durante la tarea de rimar (imágenes inferiores), que afecta al habla interna casi exclusivamente sin poner a prueba la memoria fonológica, en los sujetos normales se activa la corteza frontal inferior y temporal superior, mientras que en los sujetos disléxicos sólo se activa la corteza frontal inferior. Por tanto, los pacientes disléxicos son capaces de activar cada componente del sistema de la memoria activa verbal de forma separada, pero, al contrario que en los sujetos normales, la actividad integrada entre las estructuras precentral y poscentral parece defectuosa. (Cortesía de R. Frackowiack.)

das visualmente *tanto* desde la corteza visual derecha *como* desde la izquierda hasta las áreas del lenguaje en el hemisferio izquierdo. La necropsia reveló también alguna lesión en el esplenio, la porción posterior del cuerpo calloso que conecta entre sí las áreas asociativas de la corteza visual derecha e izquierda. No obstante, ya no se piensa que esta lesión esté implicada en la alexia pura. Cuando, por razones quirúrgicas, se corta el esplenio, sin dañar la corteza visual, el paciente puede leer palabras de manera normal en el campo visual derecho pero no en el izquierdo.

Los estudios con PET han mostrado que tanto leer palabras como leer formas semejantes a letras activa de forma selectiva las áreas corticales izquierdas extraestriadas anteriores a la corteza visual. Esto sugiere que el procesamiento de las formas de las palabras, al igual que otras cualidades visuales complejas, necesita esta región general.

La dislexia del desarrollo es una dificultad en el aprendizaje de la lectura

Una forma de mayor prevalencia de trastorno de la lectura se observa en niños con dificultades para aprender a leer y escribir, aun cuando su visión y función auditiva, su educación, así como su CI, son normales. Este síndrome, conocido como *dislexia del desarrollo*, afecta al 10 a 30 % de la población. Como se mencionó previamente, la lectura es una capacidad compleja históricamente reciente, y poco probable que exista un sistema bien definido en el cerebro dedicado a ella. Muchos de los trastornos del procesamiento visual y del lenguaje pueden alterar la capacidad de leer, siendo probablemente la dislexia un trastorno con diversas causas posibles, más que un síndrome único.

La mayoría de los niños con dislexia no han desarrollado una conciencia fonológica: la capacidad de estar atentos a los sonidos individuales, en particular a los fonemas, en la onda continua del habla, y de asociarlos con las letras. Sin embargo, comprenden otros símbolos de comunicación —como las señales de tráfico o las palabras— que tienen una aspecto visual peculiar, como la marca de Coca-Cola. De hecho, estudios realizados en los Estados Unidos muestran que algunos niños disléxicos pueden aprender a leer inglés cuando las palabras completas están representadas por caracteres únicos en lugar de una secuencia de caracteres.

Los defectos en el procesamiento de la información visual pueden también ocasionar dislexia del desarrollo. Las similitudes entre la dislexia y la alexia causadas por un accidente cerebrovascular sugieren que la dislexia del desarrollo puede ser en ocasiones el resultado de alteraciones en las conexiones entre las áreas visuales y del lenguaje.

Algunos niños disléxicos también manifiestan una tendencia a leer las palabras hacia atrás (p. ej., confunden *nata* con *atan*) y tienen dificultades para diferenciar las letras que son la imagen en espejo de la otra —como *b* y *d*— tanto al escribir como al leer. Estos errores, junto al número desproporcionadamente elevado de zurdos entre los disléxicos, indican que la dislexia puede suponer un déficit en el desarrollo de la especialización de los hemisferios. De hecho, en los varones disléxicos, en oposición a los varones normales, el plano temporal izquierdo no es mayor que el derecho, y presenta alteraciones citoestructurales, entre ellas una segregación incompleta de las capas de células, así como agrupaciones de neuronas conectadas entre sí de manera inapropiada. Por ello, en algunos pacientes disléxicos, la migración de neuronas a la corteza temporal izquierda durante el desarrollo puede haberse retrasado.

Otro posible problema en la dislexia es una incapacidad para procesar con rapidez las aferencias sensitivas transitorias. La conducción normalmente rápida en la vía magnocelular del sistema visual (Capítulo 27) está por debajo de la media en las personas con dislexia, mientras que la conducción en la vía parvocelular es normal. En particular, los pacientes disléxicos tienen dificultades para procesar los estímulos visuales rápidos, de gran contraste. En las autopsias de algunos pacientes disléxicos se observa un correlato anatómico verosímil de este trastorno: las células en las capas magnocelulares del núcleo geniculado lateral son anormalmente pequeñas, comparadas con las capas parvocelulares y las magnocelulares de los sujetos de control. En ocasiones se observa un defecto similar en el componente de conducción rápida de las vías auditivas (Capítulo 30).

Además de estas alteraciones en el procesamiento, los pacientes que tienen dificultades con la lectura durante el desarrollo pueden presentar otros déficit neuropsicológicos (Fig. 59-6). No obstante, estas conexiones deben considerarse provisionales hasta que se delimiten con más precisión los trastornos que en la actualidad se agrupan bajo el nombre de dislexia.

Resumen

El estudio del procesamiento del lenguaje en el cerebro ha recorrido un largo camino en un siglo, pero los desafíos que supone su comprensión son formidables. Se ha avanzado mucho desde los descubrimientos fundamentales de Broca y de Wernicke, y estos avances han servido para comprender mejor los procesos lingüísticos y las complejas vías a través de las cuales se interconectan con los sistemas de percepción, control motor, conocimiento conceptual y atención.

Varios progresos ofrecen la esperanza de un progreso aún mayor en el futuro cercano. La mejora de las técnicas de imagen anatómicas permitirá delimitar con más precisión y certeza las lesiones que afectan a manifestaciones específicas de la capacidad del lenguaje; asimismo, la mayor implicación de lingüistas y psicólogos experimentales permitirá definir de forma más precisa y consistente los déficit funcionales.

La medición de la actividad cerebral en los sujetos normales, utilizando la PET, la RM funcional y la magnetoencefalografía (MEG), será más importante en los próximos años, a medida que mejore la resolución espacial y temporal de estas técnicas y se apliquen sistemáticamente los modelos experimentales y análisis lingüísticos más sofisticados. Los candidatos a neurocirugía, cuyas funciones cerebrales deben localizarse por estimulación durante la cirugía o a través del registro a partir de redes de electrodos implantados que permanecen en el cráneo durante las actividades cotidianas, serán una fuente muy importante de información de alta resolución espacial, en especial si las tareas del lenguaje que se les plantean se elaboran con cuidado para aislar las funciones.

Es importante comprender mejor el lenguaje para el avance de la neurociencia fundamental, y resulta indispensable para el tratamiento de los pacientes con afasia, con diferencia la alteración más frecuente de las funciones superiores causada por un accidente cerebrovascular y por traumatismos craneoencefálicos. La sorprendente hazaña del lenguaje es demasiado compleja como para ser comprendida con los instrumentos de cualquier especialidad académica o médica aislada, pero a medida que diversas disciplinas se unan para el estudio de los procesos neuronales subyacentes, podemos esperar avances decisivos.

Nina F. Dronkers
Steven Pinker
Antonio Damasio

Lecturas seleccionadas

Damasio AR, Damasio H. 1992. Brain and language. Sci Am 267:88-95.

Dronkers NE 1999. The neural basis of language. In: R Wilson, F Keil (eds). *The MIT Encyclopedia of the Cognitive Sciences*. Cambridge: MIT Press.

Fromkin V, Rodman R. 1997. *An Introduction to Language*, 6th ed. New York: Harcourt Brace Jovanovich.

Goodglass H. 1993. *Understanding Aphasia*. San Diego: Academic.

Pinker S. 1994. *The Language Instinct*. New York: William Morrow.

Referencias

Baddeley AD, Hitch GJ. 1994. Developments in the concept of working memory. Neuropsychology 8:485-493.

Basso A, Lecours AR, Moraschini S, Vanier M. 1985. Anatomoclinical correlations of the aphasias as defined through computerized tomography: exceptions. Brain Lang 26:201-229.

Bates E, Wulfeck B, MacWhinney B. 1991. Cross-linguistic research in aphasia: an overview. Brain Lang 41:123-148.

Baynes K. 1990. Language and reading in the right hemisphere: highways or byways of the brain? J Cogn Neurosci 2:159-179.

Bishop DV. 1983. Linguistic impairment after left hemidecortication for infantile hemiplegia? A reappraisal. Q J Exp Psychol [A]35:199-207.

Broca P. 1861. Remarques sur le siegè de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie (perte de la parole). Bulletin Société Anatomique de Paris 6:330-357.

Caplan D. 1987. *Neurolinguistics and Linguistic Aphasiology: An Introduction*. Cambridge: Cambridge Univ. Press.

Caramazza A, Zurif EB. 1976. Dissociation of algorithmic and heuristic processes in language comprehension: evidence from aphasia. Brain Lang 3:572-582.

Chomsky N. 1991. Linguistics and cognitive science: problems and mysteries. In: A Kasher (ed). *The Chomskyan Turn*. Cambridge, MA: Blackwell.

Cornell TL, Fromkin VA, Mauner G. 1993. A linguistic approach to language processing in Broca's aphasia: a paradox resolved. Curr Direct Psychol Sci 2:47-52.

Damasio AR. 1992. Aphasia. N Engl J Med 326:531-539.

Damasio AR. 1990. Category-related recognition defects as a clue to the neural substrates of knowledge. Trends Neurosci 13:95-98.

Damasio AR, Geschwind N. 1984. The neural basis of language. Annu Rev Neurosci 7:127-147.

Damasio AR, Tranel D. 1993. Nouns and verbs are retrieved with differently distributed neural systems. Proc Natl Acad Sci U S A 90:4957-4960.

Damasio H, Damasio AR. 1989. *Lesion Analysis in Neuropsychology*. New York: Oxford Univ. Press.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. 1996. A neural basis for lexical retrieval. Nature 380:499-505.

Darwin CR. *1874. The Descent of Man and Selection in Relation to* Sex, 2nd ed, pp. 101-102. New York: Hurst.

Deacon TW. 1997. *The Symbolic Species: The Co-Evolution of Language and the Brain*. New York: Norton.

Dejerine J. 1892. Contribution a l'étude anatomopathologique et clinique des differentes varietés de cecité verbale. Memoires Societé Biologique 4:61-90.

Demonet JF, Chollet F, Ramsay S, Cardebat D, Nespoulous JL, Wise R, Rascol A, Frackowiak R. 1992. The anatomy of phonological and semantic processing in normal subjects. Brain 115:1753-1768.

Dennis M, Whitaker HA. 1976. Language acquisition following hemidecortication: linguistic superiority of the left over the right hemisphere. Brain Lang 3:404-433.

Dronkers NE 1996. A new brain region for coordinating speech articulation. Nature 384:159-161.

Etcoff NL. 1989. Asymmetries in recognition of emotion. In: F Boller, J Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology*, 3:363-382. New York: Elsevier.

Etcoff NL. 1986. The neuropsychology of emotional expression. In: G Goldstein, RE Tarter (eds). *Advances in Clinical Neuropsychology*, 3:127-179. New York: Plenum.

Galaburda AM. 1994. Developmental dyslexia and animal studies: at the interface between cognition and neurology. Cognition 50:133-149.

Gardner H, Brownell H, Wapner W, Michelow D. 1983. Missing the point: the role of the right hemisphere in the processing of complex linguistic materials. In: E Perecman (ed). *Cognitive Processes in the Right Hemisphere*. New York: Academic.

Gardner RA, Gardner BT. 1969. Teaching sign language to a chimpanzee. Science 165:664-672.

Gazzaniga MS. 1983. Right hemisphere language following brain bisection: a 20-year perspective. Am Psychologist 38:525-549.

Geschwind N. 1965. Disconnexion syndromes in animals and man II. Brain 88:585-644.

Geschwind N. 1970. The organization of language and the brain. Science 170:940-944.

Grodzinsky Y. 1990. *Theoretical Perspectives on Language Deficits*. Cambridge, MA: MIT Press.

Hauser M. 1996. *The Evolution of Communication*. Cambridge, MA: MIT Press.

Jackendoff R. 1994. *Patterns in the Mind*. New York: Basic Books.

Lesser RP, Arroyo S, Hart J, Gordon B. 1994. Use of subdural electrodes for the study of language functions. In: A Kertesz (ed). *Localization and Neuroimaging in Neuropsychology*, pp. 57-72. San Diego: Academic.

Linebarger MC, Schwartz MF, Saffran EM. 1983. Sensitivity to grammatical structure in so-called agrammatic aphasics. Cognition 13:361-392.

Mazoyer BM, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Murayama N, Levrier 0, Salamon G, Dehaene S, Cohen L, Mehler J. 1993. The cortical representation of speech. J Cogn Neurosci 5:467-479.

Mazzocchi F, Vignolo LA. 1979. Localization of lesions in aphasia: clinical CT scan correlations in stroke patients. Cortex 15:627-653.

Naeser MA, Hayward RW. 1978. Lesion localization in aphasia with cranial computed tomography and the Boston Diagnostic Aphasia Exam. Neurology 28:545-551.

Ojemann G. 1994. Cortical stimulation and recording in language. In: A Kertesz (ed). *Localization and Neuroimaging in Neuropsychology*, pp. 35-55. San Diego: Academic.

Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RJ. 1993. The neural correlates of the verbal component of working memory. Nature 362:342-345.

Penfield W, Roberts L. 1959. *Speech and Brain Mechanisms.* Princeton, NJ: Princeton Univ. Press.

Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. 1988. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. Nature 331:585-589,

Pinker S, Bloom I? 1990. Natural language and natural selection. Behav Brain Sci 13:707-784.

Rapp BC, Caramazza A. 1995. Disorders of lexical processing and the lexicon. In: M Gazzaniga (ed). *The Cognitive Neurosciences.* Cambridge, MA: MIT Press,

Seidenberg MS. 1986. Evidence from the great apes concerning the biological basis of language. In: W Demopoulos, A Marras (eds). *language Learning and Concept Acquisition: Foundational Issues.* Norwood, NJ: Ablex.

Seidenberg MS, Petitto LA. 1979. Signing behavior in apes: a critical review. Cognition 7:177-215.

Shaywitz SE. 1998. Dyslexia. New Engl J Med 338:307-312.

Stromswold K, Caplan D, Alpert N, Rauch S. 1996. Localization syntactic comprehension by using positron emission tomography. Brain Lang 52:452-473.

Terrace HS, Petitto LA, Sanders RJ, Bever TG. 1979. Can an ape create a sentence? Science 206:891-902.

Ullman M, Corkin S, Coppola M, Hickok G, Growdon JH, Koroshetz WJ, Pinker S. 1997. A neural dissociation within language: evidence that the mental dictionary is part of declarative memory, and that grammatical rules are processed by the procedural system. J Cogn Neurosci 9:289-299.

Wallman J. 1992. *Aping Language.* New York: Cambridge Univ. Press.

Wernicke C. 1874. *Der Aphasische Symptomencomplex.* Breslau: Kohn and Weigert.

Wertz RT, LaPointe LL, Rosenbek JC. 1984. *Apraxia of Speech in Adults: The Disorder and Its Management.* Orlando, FL: Grune & Stratton.

Zaidel E. 1990. Language functions in the two hemispheres following complete commissurotomy and hemispherectomy. In: F Boller, J Grafman (eds). *Handbook of Neuropsychology.* New York: Elsevier.

Zurif EB, Caramazza A, Myerson R. 1972. Grammatical judgments of agrammatic aphasics. Neuropsychologia 10:405-417.

60

Trastornos del pensamiento y de la voluntad: esquizofrenia

Las enfermedades mentales pueden diagnosticarse según criterios médicos clásicos

Es probable que la esquizofrenia esté constituida por varios trastornos relacionados

- Los episodios psicóticos están precedidos de signos prodrómicos y se siguen de síntomas residuales
- La predisposición genética es un factor importante
- En algunos casos de esquizofrenia hay alteraciones anatómicas destacadas en el cerebro
- Un modelo de dos etapas parece más concordante con la patogenia de la esquizofrenia

Los antipsicóticos eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia actúan sobre el sistema dopaminérgico

Se piensa que las alteraciones de la transmisión sináptica dopaminérgica se asocian a los síntomas esquizofrénicos

- El exceso de transmisión sináptica de dopamina puede contribuir a la expresión de la esquizofrenia
- Distintos componentes anatómicos del sistema dopaminérgico están implicados en la esquizofrenia

Las alteraciones de la transmisión dopaminérgica no explican todos los aspectos de la esquizofrenia

Resumen

EL ÉXITO DE LA NEUROBIOLOGÍA a la hora de proporcionar conocimientos acerca de la percepción y el lenguaje ha estimulado la investigación biológica sobre el pensamiento y el estado de ánimo, así como de sus trastornos. En este capítulo y el siguiente examinamos los cuatro trastornos más graves del pensamiento y del estado de ánimo: esquizofrenia, depresión, manía y los estados de ansiedad. Estos trastornos comprenden alteraciones del pensamiento, la conciencia de sí mismo, la percepción, el afecto, la voluntad y la interacción social.

Además de ser un reto desde el punto de vista científico, la enfermedad mental tiene gran trascendencia social. El 10 % de los pacientes con esquizofrenia se suicidan. Muchos más carecen de hogar. Antes de la introducción de los psicofármacos, la esquizofrenia y los trastornos afectivos eran responsables de más de la mitad de los ingresos hospitalarios en los Estados Unidos. Aún ahora, la esquizofrenia es la causa de aproximadamente el 30 % de *todas* las hospitalizaciones.

Las enfermedades mentales pueden diagnosticarse según criterios médicos clásicos

En medicina, el término *enfermedad* se refiere a un grupo de síntomas y signos que son el resultado de una causa específica que conduce, con una evolución definida, a un desenlace clínico específico. Como ocurre con otras enfermedades del cerebro, el análisis de una enfermedad mental requiere delimitar bien los síntomas y los signos. Idealmente, un diagnóstico se basa en dos factores adicionales: 1) un *agente causal* claro y evidente (ya sea que la enfermedad es el resultado de una alteración genética, una infección bacteriana o vírica, toxinas, tumores o estrés), y 2) una *patogenia* verosímil (una idea clara de los mecanismos por los que el agente causal produce la enfermedad).

Desgraciadamente, al contrario de otras muchas enfermedades médicas, las causas y la patogenia de la mayoría de las enfermedades mentales, hasta el momento actual, no se han determinado con certeza. Como resultado de ello, los trastornos psiquiátricos se siguen agrupando

hoy día en gran medida como lo eran en otros campos de la medicina al inicio del siglo XX. En estos campos, las enfermedades se agruparon entonces de acuerdo con los sistemas orgánicos afectados: pulmón, corazón, aparato digestivo, etc. Asimismo, las enfermedades psiquiátricas se clasificaron según cual de los cuatro sistemas mentales principales resultaba afectado: cognición, afecto, inteligencia o conducta social. Por ello las enfermedades se clasifican de la siguiente manera: 1) trastornos de la cognición (esquizofrenia y delirium); 2) trastorno del estado de ánimo (trastornos afectivos y estados de ansiedad); 3) trastornos del aprendizaje, la memoria y la inteligencia (retraso mental y demencia); y 4) trastornos del comportamiento social (trastornos de la personalidad).

Esta clasificación se debe en gran medida al trabajo realizado en la transición entre el siglo XIX y el XX por Emil Kraepelin, el director de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Heidelberg en Alemania. Antes de la iniciativa de Kraepelin los psiquiatras no pensaban en los trastornos mentales como enfermedades con un comienzo específico, una evolución y un pronóstico. Clasificaban los síntomas de una manera arbitraria y sin significación médica. Influido por Rudolf Virchow, el pionero alemán en patología celular, y Thomas Sydenham, el médico inglés que centró su atención en la evolución de la enfermedad, Kraepelin inició el estudio de los trastornos mentales como procesos patológicos específicos. Kraepelin sostenía que incluso en ausencia de un conocimiento empírico sobre la etiología y la patogenia, las enfermedades de la mente podían diferenciarse descriptivamente sirviéndose de dos enfoques clásicos que se habían seguido en otras áreas de la medicina.

Primero, los trastornos mentales pueden clasificarse atendiendo a los signos (lo que el explorador ve) y los síntomas (lo que el paciente refiere). Desde luego, la presentación de un único signo o síntoma no es en sí misma prueba de una enfermedad, puesto que pueden manifestarse en una persona sana. Pero cuando ciertos signos y síntomas aparecen juntos en varios pacientes, se dice que constituyen un *síndrome*, un trastorno que puede diferenciarse de la conducta normal o de otras agrupaciones de signos y síntomas.

En segundo lugar, un trastorno mental se puede caracterizar según su *evolución natural*, determinando la aparición de los signos y síntomas en momentos específicos en la vida del paciente y la evolución de los mismos a lo largo del tiempo. Por tanto, un síndrome puede presentarse a una edad característica o asociarse a determinado acontecimiento, o puede seguir un curso clínico propio. Por ejemplo, al menos el 33 % de los pacientes con esquizofrenia se deterioran progresivamente, mientras que la mayor parte de los pacientes con trastornos afectivos presentan ciclos de recaídas y recuperación.

Desde el trabajo inicial de Kraepelin se han utilizado ambos enfoques para definir una enfermedad mental. En principio, esta definición se puede perfeccionar considerando una de las tres medidas siguientes:

1. *Respuesta a un tratamiento específico.* Una enfermedad puede responder específicamente a un grupo de fármacos que no es eficaz contra otras enfermedades. Por ejemplo, la enfermedad maníaco-depresiva responde al tratamiento con litio, no así otras enfermedades mentales.
2. *Anatomía patológica.* El diagnóstico clínico de las enfermedades del corazón, pulmón, riñón e intestino, incluso de muchas enfermedades neurológicas, puede confirmarse examinando los cambios estructurales y funcionales del tejido afectado, a la vez que este examen aporta información sobre la patogenia de la enfermedad. La ausencia de un trastorno anatomopatológico demostrable diferencia las enfermedades de la mente de las otras especialidades médicas, entre ellas la neurología. La enfermedad de Huntington, por ejemplo, se asocia a una lesión en la cabeza del núcleo caudado.
3. *Causalidad.* Para llegar a la conclusión de que un síndrome es la manifestación de una enfermedad específica, se deben identificar los agentes causales. Un síndrome no necesita tener una única causa y por tanto no ha de ser una entidad unitaria. Por ejemplo, el síndrome de neumonía puede estar causado por diferentes bacterias o virus, lo que origina enfermedades específicas diferentes. El descubrimiento de alteraciones moleculares específicas puede aportar pruebas convincentes de la causa de la enfermedad. Por ejemplo, en la distrofia muscular de Duchenne la proteína asociada a la membrana distrofina está siempre ausente o es anómala debido a alteraciones en la descodificación genética de la proteína.

Desgraciadamente, aún no se ha demostrado la patogenia de la mayoría de los trastornos psiquiátricos. Se piensa que entre los defectos subyacentes a la mayoría de los trastornos psiquiátricos se encuentran cambios genéticos, moleculares y anatómicos sutiles, pero siguen siendo esquivos.

Los diagnósticos psiquiátricos, por tanto, deben apoyarse de manera fundamental en la historia del paciente, así como en su respuesta al tratamiento. Pero estas manifestaciones clínicas pueden ser difíciles de determinar e incluso más arduas de cuantificar. En el pasado estas limitaciones hicieron difícil alcanzar un consenso en la evaluación de los síntomas psiquiátricos e investigar de manera sistemática las enfermedades psiquiátricas. Hoy en día, no obstante, se ha avanzado mucho en el diagnóstico de las enfermedades mentales y, como veremos más adelante, hay razones para esperar que pronto emerja una verdadera neuropatología de las enfermedades mentales.

Recuadro 60-1. Neuroanatomía funcional de las alucinaciones en la esquizofrenia

Los estudios de imagen están empezando a arrojar luz sobre la anatomía funcional de las alucinaciones en la esquizofrenia. Frank Middleton y Peter Strick advirtieron que los ganglios basales, que, como se sabe, reciben aferencia de amplias zonas de la corteza cerebral, entre ellos los lóbulos frontal, parietal y temporal, se proyectan tanto a la corteza frontal como a la inferotemporal.

La corteza inferotemporal participa de forma crucial en el reconocimiento y la discriminación de objetos visuales y es la zona alterada en la prosopagnosia, un trastorno que tiene que ver con el reconocimiento de las caras (Capítulos 25 y 28). Los núcleos de eferencia de los ganglios basales —la parte reticular de la sustancia negra— se proyectan a través del tálamo a la corteza inferotemporal. Por tanto, la corteza inferotemporal no es sólo una fuente de aferencias a los ganglios basales sino también un objetivo las eferencias de los ganglios basales (Fig. 60-1).

Este resultado implica que los ganglios basales pueden influir en el procesamiento visual superior, y que el bucle de los ganglios basales puede ocasionar alteraciones en la percepción visual, entre otras las alucinaciones características de la esquizofrenia. De hecho, las alucinaciones visuales son un efecto secundario importante de la L-DOPA y de otros fármacos dopaminérgicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Aproximadamente el 30 % de los pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con este fármaco presentan este peculiar efecto secundario.

Las alucinaciones de estos pacientes pueden deberse a una excesiva estimulación de los receptores de dopamina en el estriado visual, lo que induce a un aumento neto de la actividad en el núcleo de la parte reticular y, por tanto, aumentos anómalos de las aferencias talámicas a la corteza inferotemporal. Las imágenes del cerebro de los pacientes esquizofrénicos que presentan alucinaciones apoyan esta hipótesis; los sujetos presentan alteraciones importantes en el flujo sanguíneo en varias zonas del encéfalo que forman parte del sistema inferotemporal (Fig. 60-2).

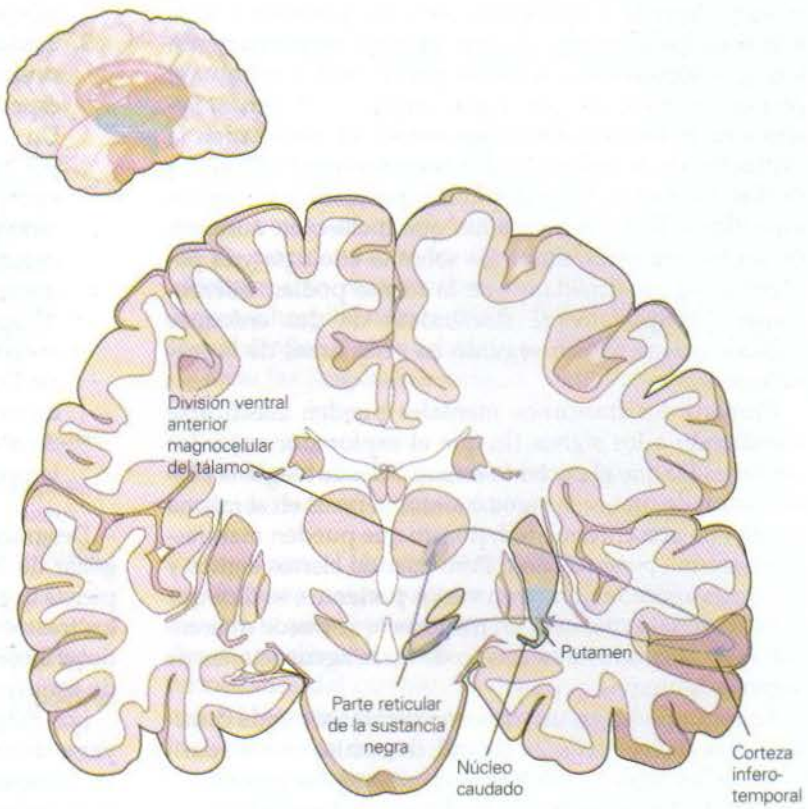


Figura 60-1. Bucle propuesto entre los ganglios basales y la corteza inferotemporal. En una serie de estudios con PET cinco pacientes con alucinaciones acústico-verbales clásicas recibieron fármacos, pero persistieron las alucinaciones. Las imágenes con PET tomadas cuando los pacientes presentaban alucinaciones demostraron la activación de los núcleos talámico y estriado, así como del hipocampo, región paralímbica, corteza del cíngulo y corteza orbitofrontal. Un paciente que nunca había recibido fármacos tenía alucinaciones visuales y auditivas. Este paciente presentaba activación de las cortezas asociativas visual y auditiva del lenguaje próximas al área de Wernicke, parte de una red cortical distribuida implicada en las alucinaciones. La interacción de estos sistemas nerviosos distribuidos puede proporcionar la base neuroanatómica de la conducta extraña de los pacientes con esquizofrenia. La característica destacada en este grupo de pacientes es la implicación del tálamo y la falta de activación del área de Broca. El **sombreado** indica la parte de cada una de las estructuras que forma parte del circuito (Basado en Silbersweig y cols., 1995.)

Es probable que la esquizofrenia esté constituida por varios trastornos relacionados

La esquizofrenia es quizá el trastorno más devastador de la especie humana. Bastante común, ataca aproximadamente al 1 % de la población mundial, y parece afectar algo más frecuentemente y de forma más grave a los hombres que a las mujeres. Además del 1 % con esquizofrenia, otro 2-3 % de la población general presenta un *trastorno esquizotípico de la personalidad*, a menudo considerado como una forma más leve de enfermedad, dado que los pacientes no manifiestan un comportamiento abiertamente psicótico.

En 1990, el coste anual de la atención de los pacientes con esquizofrenia en los Estados Unidos se estableció en

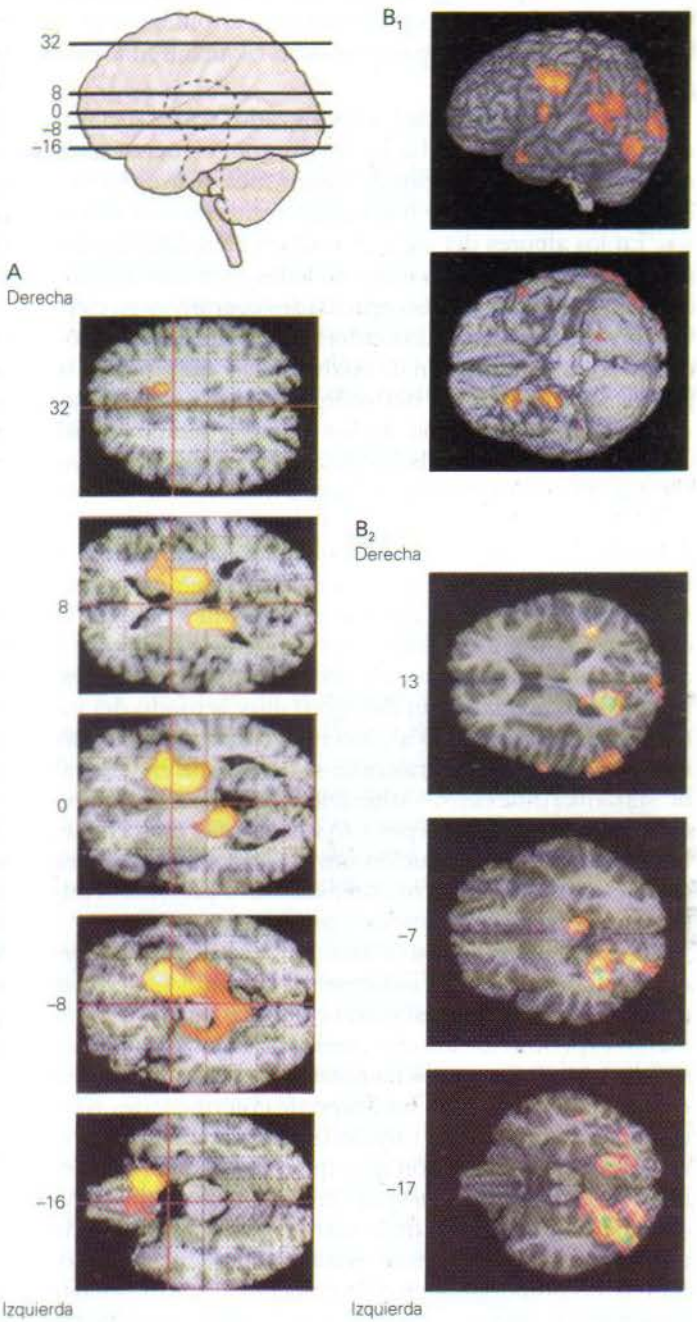


Figura 60-2.

A. Aumento de la actividad en el cerebro durante las alucinaciones acústico-verbales. Se han superpuesto los resultados de la PET funcional (**amarillo** y **naranja**) sobre una imagen de resonancia magnética que sirve de referencia anatómica. Los números de los cortes se refieren a la distancia desde la línea de la comisura anterior a la comisura posterior; los números positivos están situados por encima de la línea. La activación (**amarillo**) se extiende hasta el núcleo amigdalino bilateralmente y a la corteza orbitofrontal derecha. Estas regiones son congruentes con la activación del sistema límbico, paralímbico e inferotemporal durante las alucinaciones.

B. 1. Dos proyecciones de superficie (lateral izquierda y ventral) muestran las áreas del cerebro con aumento significativo de la actividad durante las alucinaciones visuales y acústico-verbales. 2. Los resultados en la PET funcional (**amarillo** y **naranja**) están superpuestos sobre una imagen de RM estructural ponderada en T_1, ilustrando varias áreas de activación.

33 000 millones de dólares. Este coste supone aproximadamente el 2.5 % de los gastos totales anuales de la atención sanitaria en los Estados Unidos. Aún es más preocupante el cálculo de que aproximadamente el 30 % de las personas sin hogar en los Estados Unidos padecen esquizofrenia, y que no es probable que los sin hogar sean beneficiarios del sistema sanitario. Por ello, los sustanciosos fondos invertidos en el tratamiento de la esquizofrenia alcanzan sólo a una fracción de las personas afectadas por la enfermedad. El aumento de la incidencia de la esquizofrenia entre los «sin hogar» en los Estados Unidos se remonta a 1960, con el movimiento de desinstitucionalización en el tratamiento de la esquizofrenia. (Antes de 1960 los pacientes con esquizofrenia eran internados casi

de manera sistemática en un centro de atención crónica). Al mismo tiempo, no se desarrollaron recursos ambulatorios adecuados en la comunidad para afrontar los problemas sociales de los pacientes con esquizofrenia crónica.

Debido a la prevalencia y a los elevados costes sociales de la esquizofrenia, se ha hecho un gran esfuerzo para establecer mejores criterios de diagnóstico de la enfermedad. Sólo recientemente han surgido criterios más precisos. En los albores del siglo XX estaban bien delimitados dos tipos principales de enfermedades mentales: *demencia senil*, la pérdida de las capacidades cognitivas en ciertas personas ancianas (una enfermedad que ahora conocemos como enfermedad de Alzheimer) y *trastornos de la personalidad*, trastornos del comportamiento social. Basándose en una revisión de los signos y síntomas, así como en la evolución a largo plazo de cientos de pacientes con diversos trastornos mentales, Kraepelin definió dos nuevos síndromes.

Llamó *demencia precoz* (deterioro intelectual precoz) a un nuevo síndrome con una edad de inicio temprana (característicamente en la adolescencia, a diferencia de la demencia senil). Kraepelin observó que este síndrome a menudo sigue una evolución progresiva sin remisiones, provocando a la larga un deterioro muy acusado del intelecto. Kraepelin llamó al otro nuevo síndrome *psicosis maníaco-depresiva*. Este trastorno se acompaña en general de síntomas diferentes —alteración del estado de ánimo en lugar del intelecto— pero, lo que es más importante, tiene también una evolución muy diferente. De manera característica, el comienzo es más tardío y presenta remisiones y recaídas sin deterioro progresivo.

Eugen Bleuler se opuso al término *demencia precoz* porque tuvo pacientes que enfermaban de adultos en lugar de en la adolescencia, así como enfermos que ocasionalmente experimentaban una remisión. Concluyó que los síntomas descritos por Kraepelin no representaban una enfermedad única, sino un grupo de enfermedades relacionadas íntimamente, caracterizadas por un trastorno específico de la cognición más que por un deterioro general del intelecto (*demencia*). Propuso que el trastorno era una fragmentación de la mente, con el resultado de que los procesos cognitivos estaban separados de la voluntad, el comportamiento y la emoción. Por ello, Bleuler denominó a este grupo de enfermedades *esquizofrenia*, una escisión de la mente. (Este trastorno no debe confundirse con las personalidades dobles o múltiples, una rara enfermedad en la que la persona alternativamente asume dos o más identidades.) Las personas con esquizofrenia pueden poner de manifiesto esta escisión de la mente a través de un *afecto* inapropiado (emoción). Pueden reír al tiempo que relatan un acontecimiento trágico o no mostrar ninguna emoción (afecto aplanado) cuando cuentan algo alegre.

La esquizofrenia se caracteriza por *episodios psicóticos:* estados mentales diferenciados, a menudo reversibles, en los que alguno de los procesos de pensamiento del paciente no es capaz de examinar la realidad correctamente. Durante un episodio psicótico los pacientes son incapaces de examinar sus creencias y percepciones de manera realista y de compararlos con lo que sucede realmente en el mundo. Esta *pérdida del análisis de la realidad* se acompaña de otras alteraciones de las funciones mentales superiores, especialmente delirios (creencias extrañas que se mantienen y no se modifican ante las pruebas de que dichas creencias son irracionales), alucinaciones (Recuadro 60-1), pensamiento incoherente, alteración de la memoria y, en ocasiones, confusión. Por ejemplo, las personas con esquizofrenia a menudo oyen voces internas (alucinaciones auditivas) que les dicen cosas que no son ciertas, por ejemplo que sus padres están tratando de envenenarlos.

Los episodios psicóticos no son exclusivos de la esquizofrenia, pues también ocurren a menudo en los trastornos afectivos, las psicosis reactivas breves y los estados de delirium tóxico (por ejemplo, psicosis secundarias al uso de fenciclidina, también conocida como PCP o polvo de ángel, que estudiaremos más tarde). Utilizando los modernos enfoques descriptivos, como se plantean en la cuarta edición revisada del *Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Norteamericana de Psiquiatría* (DSM IV), los psiquiatras son ahora capaces de diferenciar más claramente la esquizofrenia de otros trastornos psicóticos con manifestaciones similares, incluidas inicialmente dentro de las esquizofrenias como una categoría diagnóstica común. Entre los modernos criterios diagnósticos se encuentran no sólo las manifestaciones que se requieren para *establecer* el diagnóstico (*criterios de inclusión*) sino también los que llevan a rechazarlo (*criterios de exclusión*). Además, en las situaciones clínicas reales los observadores independientes están de acuerdo en la utilidad de los criterios del DSM-IV para establecer diagnósticos precisos.

Los episodios psicóticos están precedidos de signos prodrómicos y se siguen de síntomas residuales

El primer episodio psicótico de esquizofrenia a menudo va precedido de *signos prodrómicos*. Entre ellos están el aislamiento social y el retraimiento, el deterioro del funcionamiento habitual, las conductas e ideas extrañas, el abandono de la higiene personal y el afecto aplanado. Al pródromo le sigue uno o más episodios psicóticos que pueden consistir en pérdida del sentido de la realidad, alteraciones de la memoria, delirios y alucinaciones. Estos episodios a veces están separados por largos períodos en los que el paciente no está abiertamente psicótico, pero sin embargo actúa de manera excéntrica, está socialmente aislado, y tiene poca capacidad de excitación emocional (un afecto aplanado), empobrecimiento del impulso social, pobreza del habla, incapacidad para mantener la atención durante períodos prolongados y falta de motivación.

Estos síntomas del período no psicótico se denominan *síntomas negativos* porque reflejan la ausencia de determinadas conductas sociales e interpersonales normales. Por el contrario, las sorprendentes alteraciones de los episodios psicóticos reciben el nombre de *síntomas positivos* ya que indican la presencia de comportamientos anómalos muy particulares. Los síntomas negativos son manifestaciones crónicas de la enfermedad y son los más difíciles de tratar.

Los criterios modernos de diagnóstico de esquizofrenia requieren que el paciente esté continuamente enfermo al menos durante seis meses y que exista al menos una fase psicótica seguida de una fase residual. Durante el episodio psicótico deben estar presentes uno o más de los tres grupos de síntomas positivos que se enumeran a continuación:

1. Delirios (por ejemplo, la creencia de que uno es víctima de una persecución o que los propios sentimientos, pensamientos y actos están controlados por una fuerza exterior).
2. Alucinaciones importantes, generalmente auditivas (por ejemplo, oír voces que comentan los propios actos).
3. Pensamiento alterado, incoherencia, pérdida de la asociación normal entre las ideas o notable pobreza del lenguaje junto con pérdida de la expresión emocional (aplanamiento afectivo).

Durante los episodios psicóticos los pacientes con esquizofrenia pueden manifestar también posturas inadecuadas, manierismos o rigidez. Basándose en estos criterios y en otras diferencias, la esquizofrenia se divide a menudo en subtipos, de los cuales se diferencian tres con más facilidad: *esquizofrenia paranoide*, un tipo de esquizofrenia más frecuente en los varones, en quienes predomina el delirio sistemático de persecución; *esquizofrenia desorganizada* (hebefrenia), una forma caracterizada por una temprana edad de comienzo, amplia variedad de síntomas y profundo deterioro de la personalidad; y *esquizofrenia catatónica*, una forma rara en la que predominan el mutismo y las posturas anómalas.

Al establecer el diagnóstico de esquizofrenia es importante excluir un trastorno del estado de ánimo, especialmente la enfermedad maníaco-depresiva o una psicosis inducida por sustancias secundaria al uso de anfetaminas, PCP u otros psicoestimulantes. El pronóstico de la esquizofrenia es en general, pero no siempre, desfavorable. Hay frecuentes recaídas en el comportamiento psicótico, y en cada recaída se acentúa el deterioro.

Algunos investigadores de la esquizofrenia consideran los episodios psicóticos (síntomas positivos) y los no psicóticos (síntomas negativos) como fases diferentes de la misma enfermedad, donde los síntomas negativos representan la evolución a largo plazo de los síntomas positivos. Sin embargo, otros valoran los dos tipos de síntomas como independientes, argumentando que los síntomas positivos y negativos son el reflejo de dos evoluciones y psicopatologías subyacentes diferenciadas. Desde esta segunda perspectiva, los pacientes en los que predominan los síntomas negativos tienen una enfermedad más grave, con un peor pronóstico, en la que, como veremos después, hay más alteraciones en la anatomía del cerebro, especialmente agrandamiento de los ventrículos y más pérdida de tejido cortical. Los síntomas negativos se asocian a menudo a una historia de pobre desarrollo social previo al inicio de la enfermedad, siendo esta historia de aislamiento social, quizá, el factor de predicción más potente de mal pronóstico.

La predisposición genética es un factor importante

La identificación de las causas de la esquizofrenia es uno de los desafíos mayores que se le plantean en la actualidad a la investigación psiquiátrica. La única pista fiable acerca de la etiología la da el hallazgo de que la esquizofrenia, en parte, se debe a una alteración genética.

La primera prueba directa de que los genes son importantes en el desarrollo de la esquizofrenia la proporcionó en 1930 Franz Kallmann. Kallmann se sorprendió al descubrir que la incidencia de esquizofrenia en el mundo era constantemente del 1 %, incluso cuando los factores sociales y ambientales variaban de manera considerable. Observó, sin embargo, que la incidencia de esquizofrenia entre los padres, hijos y hermanos de los pacientes con la enfermedad es de un 15 %, lo que apoya que la enfermedad tiene un fuerte carácter familiar. Sin embargo, no se puede inferir una base genética de la esquizofrenia solamente por el aumento de su incidencia dentro de las familias. No todos los trastornos que tienen un carácter familiar son necesariamente genéticos; también la riqueza y la pobreza, los hábitos y los valores, presentan este carácter familiar. Hace años, incluso la deficiencia nutricional de la pelagra se producía en determinadas familias.

Para diferenciar los factores genéticos de los ambientales, Kallmann y otros investigadores desarrollaron varias estrategias de investigación. Una de ellas fue comparar la tasa de enfermedad en gemelos monocigóticos (idénticos) y dicigóticos (hermanos). Los gemelos monocigóticos o univitelinos tienen esencialmente genomas idénticos; comparten casi el 100 % de los genes del otro. Por el contrario, los dicigóticos comparten sólo el 50 % de sus genes y son genéticamente equivalentes a los hermanos. Si la esquizofrenia estuviera determinada únicamente por factores genéticos, los gemelos monocigóticos tendrían una tendencia idéntica a padecer la enfermedad. Incluso si los factores genéticos fueran necesarios pero no suficientes para el desarrollo de la esquizofrenia, en el caso de que los factores ambientales estuviesen también implicados, el gemelo monocigótico de un paciente con esquizofrenia aún tendría un riesgo significativamente

Cuadro 60-1. Pruebas de la importancia de los factores genéticos en la esquizofrenia

	Familiares biológicos		Familiares de adopción	
	Con esquizofrenia	Control	Con esquizofrenia	Control
Esquizofrenia crónica	2.9 %[b]	0 %	1.4 %	1.1 %
Esquizofrenia latente	3.5	1.7	0	1.1
Esquizofrenia de subtipo incierto	7.5[a]	1.7	1.4	3.3
Total	14.0[a]	3.4	2.7	5.5

[a] Adaptado de Kety y cols. 1975.
[b] Estadísticamente significativo.

mayor que el gemelo dicigótico. La tendencia de los gemelos a presentar la misma enfermedad se llama *concordancia*. Los estudios de gemelos han establecido que la concordancia para la esquizofrenia en los gemelos monocigóticos es aproximadamente del 45 %, mientras que en los dicigóticos es sólo del 15 %, casi igual que para otros hermanos.

Sin embargo, la gran concordancia en gemelos idénticos es aún una prueba insuficiente de una base genética de la esquizofrenia, que puede explicarse como que ha sido adquirida por aprendizaje de la conducta alterada de los padres. Para abordar este tema, y esclarecer mejor los efectos de la naturaleza y los de la crianza, Leonard Heston estudió la tasa de esquizofrenia en los niños adoptados en los Estados Unidos, y Seymour Kety, David Rosenthal y Paul Wender en Dinamarca. En ambos grupos de estudio la incidencia de esquizofrenia fue mayor entre los familiares biológicos de adoptados esquizofrénicos que entre los familiares de adoptados normales. La diferencia en la proporción, del 10-15 %, era la misma observada previamente por Kallmann (Cuadro 60-1). Además de probar documentalmente la importancia de los factores genéticos en la esquizofrenia, estos estudios con adoptados que padecieron esquizofrenia demostraron que las prácticas de crianza no desempeñan un papel primordial en la enfermedad.

Los estudios con adoptados revelaron además que algunos de los familiares consanguíneos de los adoptados con esquizofrenia mostraban un comportamiento extraño incluso si no manifestaban otros signos de esquizofrenia estaban socialmente aislados, tenían poco contacto interpersonal, divagaban al hablar, tendían a ser suspicaces, tenía creencias excéntricas y les asaltaban pensamientos mágicos. Se cree que este grupo de síntomas, conocido como *trastorno esquizotípico de la personalidad*, es una forma leve de la enfermedad, un trastorno no psicótico relacionado con la esquizofrenia.

El patrón familiar de esquizofrenia se demuestra de manera más elocuente en un análisis realizado por Irving Gottesman, quien hizo una ordenación de los familiares de los esquizofrénicos daneses según el porcentaje de genes compartidos con el paciente. Observó una mayor incidencia de esquizofrenia entre los familiares de primer grado (los que compartían el 50 % de los genes del paciente, como hermanos, padres e hijos) que entre los de segundo grado (los que compartían el 25 % de los genes del paciente, entre ellos tíos, tías, sobrinos, sobrinas, y nietos). Incluso los familiares de tercer grado, que compartían sólo el 12.5 % de los genes del paciente, tenían mayor incidencia de esquizofrenia que el 1 % registrado en la población general (Fig. 60-3). Estos datos apoyan con firmeza la contribución genética a la esquizofrenia.

Si la esquizofrenia estuviera sólo causada por alteraciones genéticas, entonces la concordancia para gemelos monocigóticos, que comparten casi el 100 % de los genes, sería casi del 100 %. El hallazgo de que la tasa de concordancia en gemelos monocigóticos es sólo de un 45 % indica que la transmisión genética es poco frecuente y que los factores genéticos no son la única causa.

Los estudios relativamente habituales de árboles genealógicos son a menudo suficientes para decidir si el modo de transmisión de una enfermedad sigue el modelo clásico mendeliano de dominante o recesivo de un único gen que controla el rasgo crítico alterado. Por ejemplo, la enfermedad de Huntington se expresa en casi el 100 % de los que portan las mutaciones del gen asociado a la enfermedad en un único alelo del gen, y hay sólo influencias no genéticas de carácter secundario en la expresión de la enfermedad. Por tanto, el estudio genealógico de la enfermedad de Huntington permitió aseverar, incluso antes de que descubrir el gen mutante, que la enfermedad es rara y de gran penetrancia y que todos los síntomas se deben a la transmisión de un único gen dominante.

Está claro que la esquizofrenia no tiene esta forma de transmisión. Tampoco tiene el patrón recesivo simple de enfermedades como la fenilcetonuria, en las que ambos alelos de un único gen tienen que ser defectuosos para que el fenotipo clínico resulte evidente. En la enfermedad recesiva simple puede ser que ninguno de los proge-

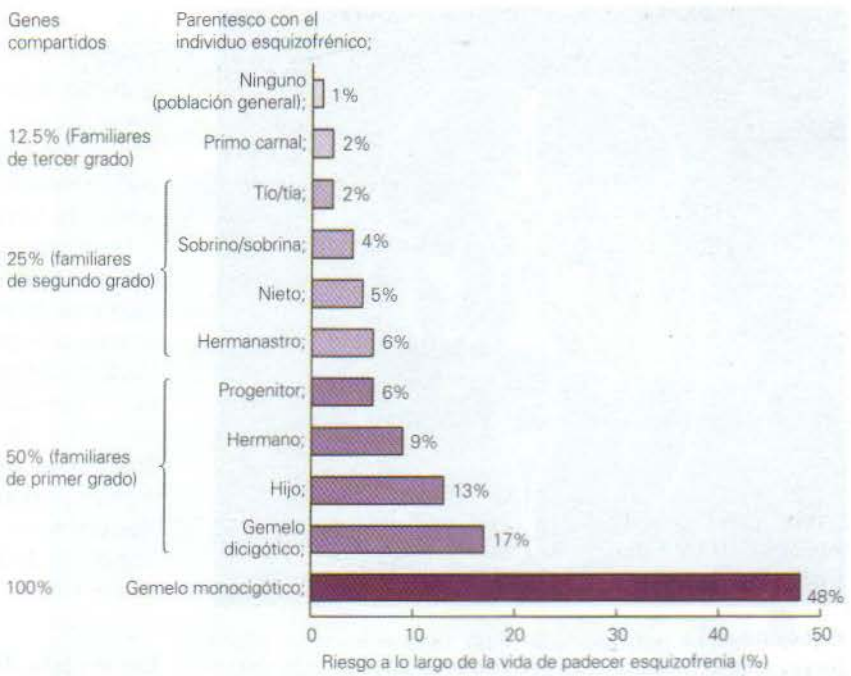


Figura 60-3. El riesgo de esquizofrenia a lo largo de la vida se correlaciona con la proximidad genética a una persona esquizofrénica. (De Gottesman, 1991.)

nitores tenga la enfermedad, pero uno de cada cuatro hijos la padecerá.

La explicación más probable de la insólita transmisión genética de la esquizofrenia —su gran frecuencia, del 1 %, y su penetrancia parcial— es que la enfermedad es poligénica, implicando en cada caso quizá de 3 a 10 genes. Como en el caso de otras enfermedades poligénicas, como la diabetes y la hipertensión, es posible que uno o todos los genes críticos sean simplemente variaciones alélicas —polimorfismos— de genes, y que cada uno de ellos por sí solo no cause la enfermedad. Más bien es la *combinación* de polimorfismos alélicos en el contexto de un sustrato genético específico lo que resulta determinante para la enfermedad.

Como se desprende de estos razonamientos, en el caso de enfermedades poligénicas la diferenciación entre variaciones alélicas y mutaciones no es taxativa. Esto quizá no resulte sorprendente. Con la excepción de los genes que determinan la identidad de género, las personas en la población no difieren entre sí porque tengan genes diferentes. Tenemos básicamente los mismos genes. Lo que nos diferencia a unos de otros es cierto número de alelos distintos de los mismos genes.

La idea de que la esquizofrenia es una enfermedad poligénica concuerda con datos procedentes de otros campos de la genética conductual, que sugieren que el nivel normal de variación de una conducta determinada o tipo de carácter generalmente refleja la acción combinada de muchos genes, cada uno de ellos sólo con un pequeño efecto. Actuando solos, la mayoría de los alelos alteran el comportamiento sólo de manera sutil, si hay alguna alteración. De hecho, como hemos aprendido, un alelo que contribuye a la esquizofrenia no es necesariamente una mutación.

En la actualidad se están buscando variaciones particulares de alelos con análisis de ligamiento genético que utilizan tanto polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción como polimorfismos de repeticiones cortas en tándem que podrían contribuir a la esquizofrenia. Estudios recientes sobre la esquizofrenia han puesto de manifiesto dos loci posibles que se correlacionan con la esquizofrenia. Un locus está en el brazo largo del cromosoma 22 (22q) y el otro está en el cromosoma 6 (6p). En cada caso el locus se ha reducido a una región que contiene entre 50 y 100 genes.

En algunos casos de esquizofrenia hay alteraciones anatómicas destacadas en el cerebro

La tomografía computarizada, la resonancia magnética y los estudios de flujo sanguíneo cerebral han puesto de manifiesto que *algunos* pacientes con esquizofrenia tienen una o más de cuatro posibles alteraciones anatómicas importantes. En primer lugar, en fases tempranas de la enfermedad hay una reducción del flujo sanguíneo cerebral en la parte izquierda del globo pálido (Fig. 60-4), lo que indica una alteración en el sistema que conecta los ganglios basales con los lóbulos frontales. En segundo lugar, parece existir una alteración en los propios lóbulos frontales, puesto que el flujo sanguíneo no aumenta durante las pruebas de función del lóbulo frontal que afectan a la memoria activa, como sucede en los individuos normales. En tercer lugar, la corteza del lóbulo temporal medio es más delgada y la parte anterior del hipocampo es más pequeña que en las personas normales, especial-

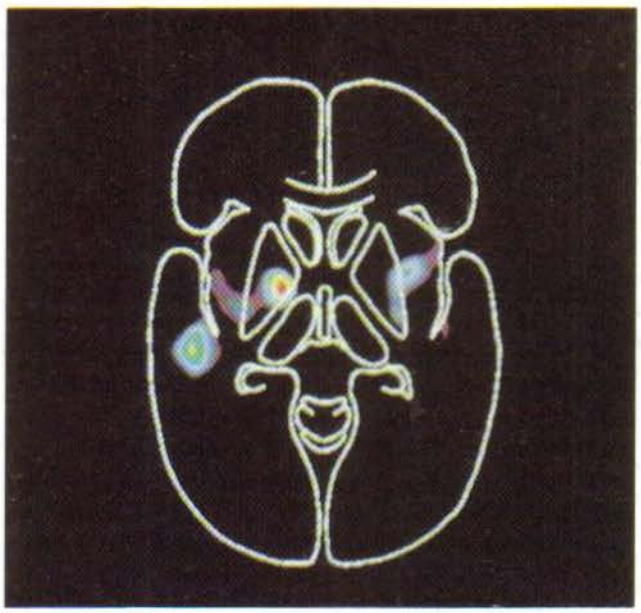


Figura 60-4. La reducción del flujo sanguíneo en el globo pálido izquierdo es una de las primeras alteraciones anatómicas que aparecen en las tomografías cerebrales de los pacientes con esquizofrenia. Se piensa que este defecto refleja una alteración en el sistema de atención que afecta tanto a los ganglios basales como a los lóbulos frontales.

mente en la parte izquierda, lo que concuerda con un defecto de la memoria. Por último, los ventrículos laterales y el tercer ventrículo están agrandados y hay un ensanchamiento de las cisuras, especialmente en el lóbulo temporal, más delgado, y en el lóbulo frontal, reflejando asimismo una reducción del volumen de este lóbulo.

La reducción del flujo sanguíneo en el núcleo caudado y en el lóbulo frontal, la disminución del tamaño del hipocampo, los ventrículos ligeramente agrandados y el resto de los cambios estructurales del cerebro se observan con más frecuencia en los pacientes que tienen síntomas negativos destacados. Estos pacientes tienen antecedentes de un pródromo prolongado con mal funcionamiento social antes del comienzo de los síntomas psicóticos, lo que sugiere que la enfermedad comienza en edades tempranas de la vida.

¿Cuál es la relación entre estas alteraciones anatómicas y la predisposición genética a la esquizofrenia? Se ha analizado esta pregunta en un estudio de pares de gemelos monocigóticos de los cuales sólo uno de los gemelos tenía esquizofrenia. En 12 de los 15 casos examinados, el gemelo con la esquizofrenia tenía ventrículos mayores que el gemelo normal (Fig. 60-5). El gemelo con esquizofrenia casi invariablemente tenía también un hipocampo anterior más pequeño en el lado izquierdo, y esta reducción en la masa del hipocampo guardaba una estrecha relación con la disminución del flujo sanguíneo en la corteza prefrontal izquierda. Además, cuanto menor era el volumen del hipocampo del gemelo afectado, menos se activaba la corteza prefrontal izquierda durante una tarea cognitiva. Estos hallazgos anatómicos variados sugieren que el hipocampo, la corteza prefrontal y el globo pálido forman parte de un sistema cognitivo que está alterado en la esquizofrenia.

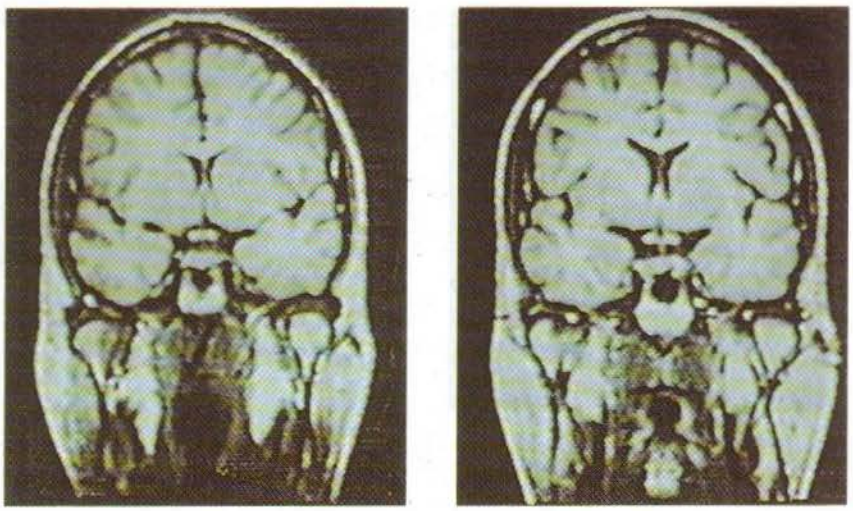
Desde luego, los síntomas negativos de la esquizofrenia, que comprenden la pérdida de las funciones ejecutivas como la planificación y la memoria activa, afectan a actividades que requieren normalmente las áreas de asociación prefrontal (Capítulo 19). En los monos, por ejemplo, la activación de estas funciones ejecutivas se correlaciona con un aumento del metabolismo en una red distribuida que comprende el hipocampo anterior, la corteza parietal y la corteza dorsolateral prefrontal. Una alteración en esta red podría contribuir a los síntomas negativos de la esquizofrenia.

Un modelo de dos etapas parece más concordante con la patogenia de la esquizofrenia

El hecho de que los gemelos que comparten genes idénticos tengan diferencias anatómicas en sus cerebros sugiere que los genes por sí solos no explican estos cambios estructurales. Más bien, éstos son, probablemente, el resultado de la acción combinada de los genes y de algunos factores diferentes del defecto genético, quizá una infección vírica, una anomalía del desarrollo o una lesión perinatal. Por tanto, el desarrollo de la esquizofrenia puede ser un proceso en dos etapas en el que la predisposición genética es necesaria pero insuficiente para producir la enfermedad.

En la actualidad se está prestando mucha atención a la posibilidad de que una lesión del desarrollo pueda ser un agente causal en un proceso de dos etapas que conduce a la esquizofrenia. De hecho, entre los diversos defectos anatómicos que se han asociado con la esquizofrenia, parece de particular interés la anomalía del desarrollo observada en un pequeño grupo de pacientes por Edward Jones y sus colegas. Esta anomalía se produce en una población de neuronas caracterizadas histoquímicamente por teñirse para la enzima nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato diaforasa[1]. En las personas normales estas neuronas se encuentran en la sustancia blanca justo por debajo de la capa VI de la corteza. Estas neuronas forman parte de la *subplaca cortical*, una estructura de transición que desempeña un papel esencial en la formación de las conexiones en la corteza cerebral (Capítulo 53).

[1] Esta enzima se colocoliza y se cree que es idéntica a la sintetasa de óxido nítrico, que genera el óxido nítrico, un mensajero transcelular gaseoso (Capítulo 13).



Gemelo no afectado | Gemelo esquizofrénico

Figura 60-5. Imágenes de resonancia magnética de gemelos monocigóticos que muestran un notable agrandamiento de los ventrículos laterales en el gemelo con esquizofrenia. Se ha observado que el agrandamiento de los ventrículos se correlaciona estrechamente con la presencia de esquizofrenia. (Adaptado de Suddath y cols., 1990.)

En los pacientes con esquizofrenia el número de estas neuronas en la sustancia blanca superficial tanto de la corteza del lóbulo temporal como del frontal está muy reducido, mientras que su número en la sustancia blanca a una profundidad mayor de 3 mm desde la corteza es significativamente mayor que en los sujetos normales. Estas diferencias sugieren que, en lugar de permanecer en la región de la subplaca cortical como sería lo normal, estas neuronas sufrieron una migración anormal durante el desarrollo. Puesto que las neuronas de la subplaca son necesarias para el desarrollo cortical (Capítulo 55), este defecto podría conducir al establecimiento de patrones anómalos de conexiones corticales en los lóbulos temporal y frontal, las áreas de asociación que, según se piensa, son el sustrato de los síntomas negativos que se observan comúnmente en la esquizofrenia, y podrían contribuir a su posible disfunción.

¿Qué es lo que explica ésta alteración en el desarrollo? Algunos estudios sugieren que los bebés expuestos a la gripe durante el segundo y tercer trimestre del embarazo pueden tener mayor riesgo de padecer esquizofrenia cuando son adultos, ya que una infección vírica durante el embarazo de la madre podría ser responsable de las alteraciones anatómicas. Como alternativa, el defecto de migración podría reflejar una inactivación prematura de los genes implicados en la migración celular, genes que pueden responder a factores de crecimiento o sus receptores. Por tanto, los defectos genéticos en la esquizofrenia pueden ser reflejo de una insuficiencia subyacente en el mantenimiento de la expresión de uno o más genes necesarios para completar el proceso de migración cortical neuronal.

Es probable, sin embargo, que estas particulares alteraciones anatómicas en el desarrollo cortical representen sólo un defecto anatómico básico entre varios que caractericen la enfermedad.

Los antipsicóticos eficaces en el tratamiento de la esquizofrenia actúan sobre el sistema dopaminérgico

Hasta 1950 no hubo un tratamiento eficaz para la esquizofrenia. El primero útil fue la clorpromazina, un fármaco que tiene una historia fascinante. El neurocirujano francés Henri Laborit pensaba que la ansiedad que experimentaban los pacientes antes de la intervención quirúrgica, conllevaba la liberación de cantidades masivas de histamina de las células cebadas y que la histamina podría contribuir a los efectos secundarios de la anestesia, entre ellos la muerte súbita. Con el fin de bloquear la liberación de histamina, Laborit analizó varios antihistamínicos intentando encontrar uno que tranquilizara a los

Cuadro 60-2. Respuesta de los síntomas esquizofrénicos a las fenotiazinas[1]

Repuesta de los síntomas	Fenotiazinas[2]
Síntomas esquizofrénicos	
Trastorno del pensamiento	+++
Embotamiento afectivo	+++
Aislamiento	+++
Conducta autista	+++
Alucinaciones	++
Ideación paranoide	+
Grandiosidad	+
Hostilidad, beligerancia	0
Síntomas no esquizofrénicos	
Ansiedad, tensión, agitación	0
Culpa, depresión	0

[1] Adaptado de Klein y Davis, 1969.

[2] 0, ausencia de respuesta; +++ respuesta óptima.

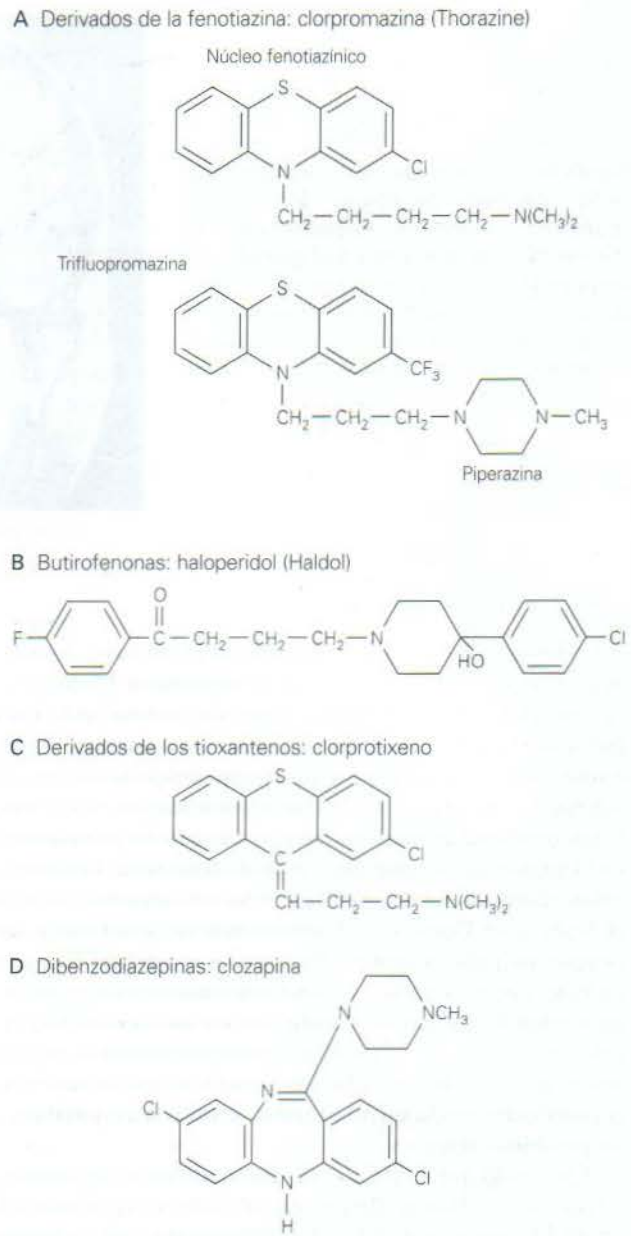


Figura 60-6. Los cuatro grandes grupos de antipsicóticos utilizados en el tratamiento de la esquizofrenia. Los *antipsicóticos típicos* —las fenotiazinas (**A**), las butirofenonas (**B**) y los tioxantenos (**C**)— se unen a los receptores dopaminérgicos D_2 y tienen efectos secundarios en el sistema extrapiramidal, como sequedad de boca y trastornos del movimiento y de la marcha. Los *antipsicóticos atípicos*, como la dibenzodiazepina clozapina (**D**), se une principalmente a los receptores D_3 y D_4 y no producen efectos secundarios extrapiramidales.

pacientes. Mediante estudios de ensayo-error descubrió que la clorpromazina era particularmente eficaz.

Laborit estaba tan impresionado con la acción tranquilizante de la clorpromazina que comenzó a pensar que el fármaco podría tener un uso muy amplio y pronto se dio cuenta de que se podía tranquilizar a pacientes agitados con trastornos psiquiátricos. En 1951, la idea fue puesta a prueba por John Delay y Pierre Deniker, quienes observaron que una dosis alta de clorpromazina tranquilizaba a pacientes muy agitados y agresivos con síntomas esquizofrénicos o maníaco-depresivos.

Inicialmente se pensó que la clorpromazina actuaba como un tranquilizante, calmando a los pacientes sin sedarlos excesivamente. Sin embargo, en 1964 resultó evidente que la clorpromazina y los fármacos relacionados del grupo de las fenotiazinas tenían efectos específicos sobre los síntomas psicóticos de la esquizofrenia. Los fármacos mitigan o eliminan los delirios, las alucinaciones y algunas alteraciones del pensamiento (Cuadro 60-2). Además, cuando los pacientes que entran en remisión siguen tomando los antipsicóticos a lo largo del período de remisión, disminuye la tasa de recaídas.

Estos hallazgos sirvieron para definir un grupo de fármacos, que en la actualidad se denominan *antipsicóticos típicos*, entre los que están las fenotiazinas (empezando por la clorpromazina), las butirofenonas (haloperidol) y los tioxantenos (Fig. 60-6). Más recientemente, un segundo grupo de fármacos, los *antipsicóticos atípicos* (clozapi-

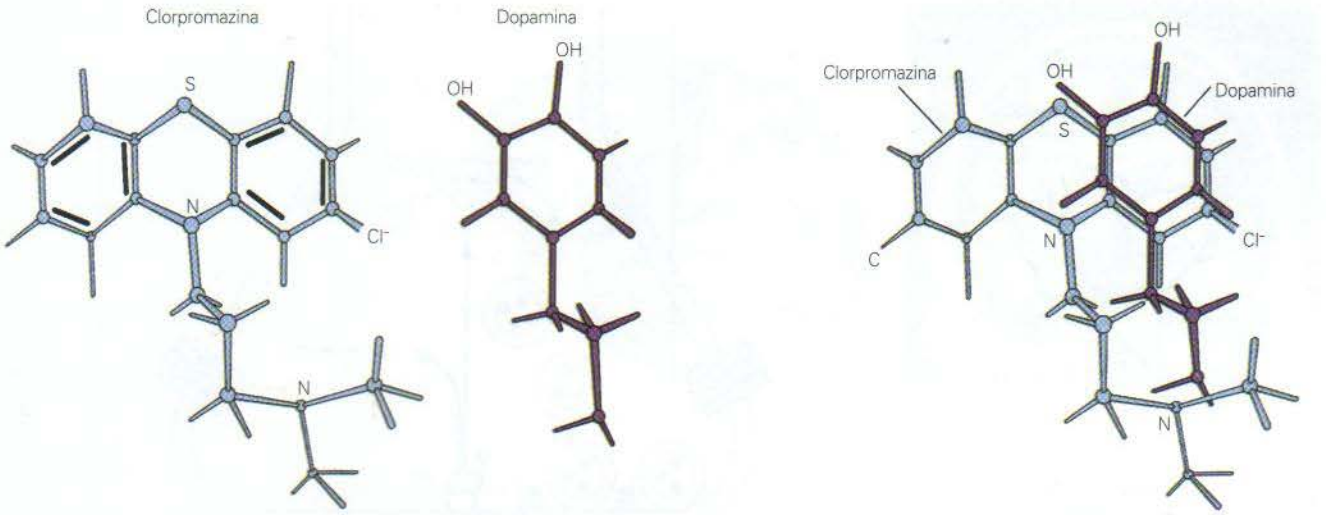


Figura 60-7. La clorpromazina actúa sobre los receptores de la dopamina porque tiene una forma similar y por tanto se acopla al receptor. Sin embargo, por las diferencias en la estructura, la clorpromazina simplemente se coloca sobre el receptor, bloqueándolo sin desencadenar una respuesta (Adaptado de Snyder, 1986.)

na, risperidona, olanzapina), han resultado también útiles en el tratamiento de la esquizofrenia. Los antipsicóticos atípicos son mejores que los antipsicóticos típicos en el tratamiento de los síntomas negativos (y de los defectos cognitivos) de la esquizofrenia, y tienen menos efectos secundarios sobre los sistemas extrapiramidales.

¿Cómo ejercen su acción los antipsicóticos típicos y atípicos? Paradójicamente, la primera pista acerca de la acción celular de los antipsicóticos típicos se obtuvo en el análisis de los efectos secundarios. Estos fármacos a menudo producen un síndrome parkinsoniano, un grupo de trastornos que son consecuencia de un déficit de dopamina (Capítulo 43). Siguiendo una sugerencia de Arvid Carlsson, algunos estudios se advirtió pronto que muchos antipsicóticos bloquean los receptores dopaminérgicos (Fig. 60-7). Este hallazgo a su vez indica que quizá el exceso de la transmisión dopaminérgica podría tener importancia en la patogenia de la esquizofrenia.

Para determinar si la transmisión dopaminérgica era excesiva, fue importante identificar los lugares de los receptores sobre los que los fármacos ejercen su efecto. Al menos se han clonado seis tipos principales de recepto-

Cuadro 60-3. Cinco tipos principales de receptores dopaminérgicos postsinápticos

	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5
Estructura molecular	Siete regiones que abarcan el espesor de la membrana	Siete regiones que abarcan el espesor de la membrana	Siete regiones que abarcan el espesor de la membrana	Siete regiones que abarcan el espesor de la membrana	Siete regiones que abarcan el espesor de la membrana
Efectos sobre AMP cíclico	Aumento	Disminución	Disminución	Disminución	Aumento
Agonistas	SFK 38393	Bromocriptina	7-OH-DPAT	?	SKF 38393
Antagonistas	SCH 23390 Fenotiazinas Tioxantenos Butirofenonas	Sulpirida Fenotiazinas Tioxantenos Butirofenonas Clozapina	UH232 Clozapina	 Clozapina	SCH 23390

AMP = Monofosfato de adenosina.
SKF 38393 = Compuesto Smith Kline French no. 38393.
7-OH-DPAT = 7-hidroxi-dipropilaminotetralina.
SCH 23390 = Compuesto Scherring A.G. no. 23390.
UH232 = Compuesto U. Hacksell no. 232.

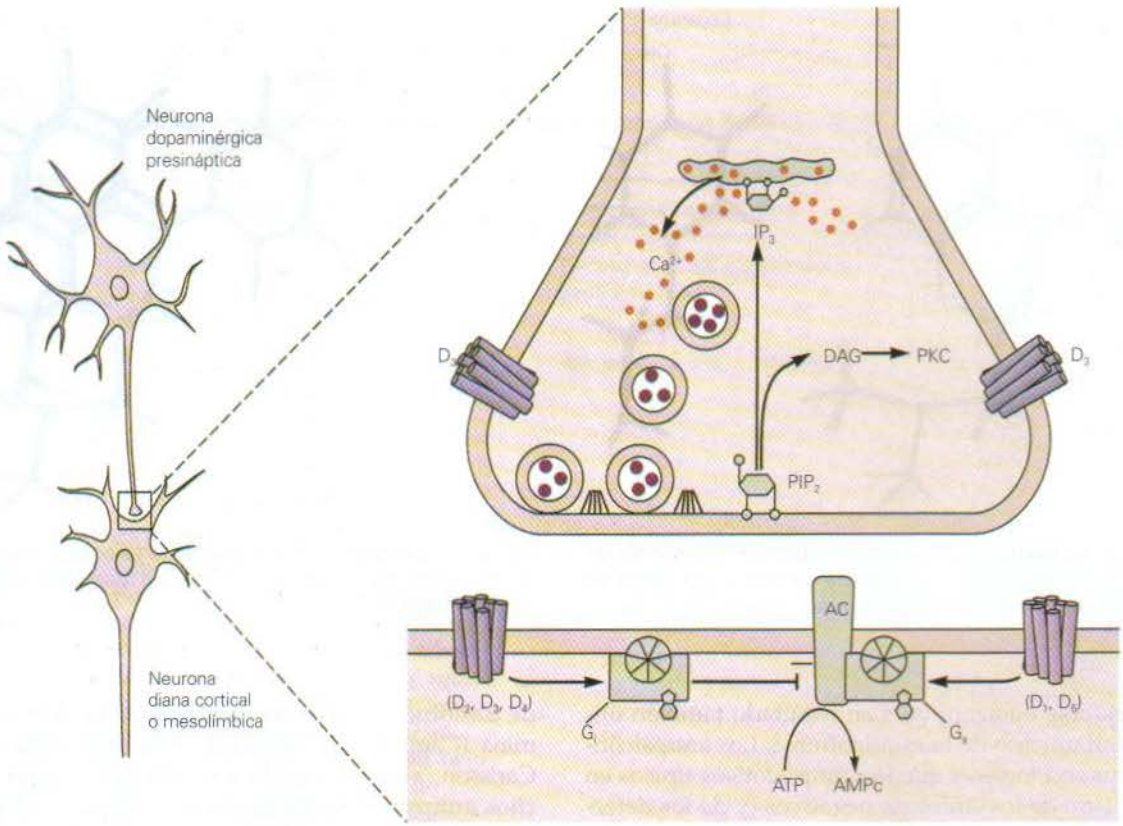


Figura 60-8. Existen al menos seis tipos de receptores de dopamina, de los cuales cuatro se muestran aquí. El receptor postsináptico D_2 inhibe la adenilciclasa (**AC**) a través de una proteína G inhibidora (G_i). El autorreceptor inhibitorio presináptico, que, según se cree, es D_3, regula la cantidad de dopamina liberada en respuesta a un potencial de acción a través de un sistema de segundo mensajero de fosfoinositida (**DAG** = diacilglicerol; IP_3 = trifosfato de inositol; PIP_2 = difosfato de fosfoinositida; **PKC** = proteincinasa (C). Tanto el receptor presináptico D_3 como el receptor postsináptico D_2 tienen gran afinidad por los antipsicóticos típicos (fenotiazinas, butirofenonas y tioxantenos), y se cree que son objetivos esenciales de la acción terapéutica de estos fármacos. Los receptores D_1 y D_5 estimulan la AC a través de una proteína G estimuladora (G_S). Éstos tienen poca afinidad por los antipsicóticos típicos y por ello se cree que no están implicados en la mediación de los efectos de estos medicamentos sobre los síntomas de la esquizofrenia. Los receptores D_3 y D_4 se unen a los antipsicóticos atípicos.

res de la dopamina en los seres humanos hasta la fecha: D_1, D_2, D_3, D_4 y D_5.(Fig. 60-8). Las secuencias de aminoácidos de cada subtipo de receptor codifican las siete regiones que atraviesan el espesor de la membrana características de los receptores acoplados a la proteína G (Cuadro 60-3).

Los receptores D_1 y D_5 (también denominado D_{1b}) se unen a una proteína G (G_S) que activa la adenilciclasa, la enzima que convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en mofosfato de adenosina cíclico (AMPc) (Capítulo 13). Estos receptores se expresan principalmente en las neuronas de la corteza cerebral y en el hipocampo (aunque D_1 también se expresa en el núcleo caudado) y tienen poca afinidad por la mayoría de los diferentes tipos de antipsicóticos.

Los antipsicóticos típicos tienen gran afinidad por los receptores D_2, y por tanto se piensa que éstos constituyen uno de los principales lugares de acción terapéutica de estos fármacos. En efecto, la potencia clínica de los antipsicóticos típicos en los pacientes con esquizofrenia guarda una estrecha relación con la afinidad de estos medicamentos por los receptores D_2 (Fig. 60-9).

El receptor D_2 es parte de una familia de receptores relacionados (el grupo D_2), que comprende D_3 y D_4. Los tres receptores son capaces de inhibir la adenilciclasa (Fig. 60-8). Estos receptores se expresan en sumo grado en las neuronas del núcleo caudado, el putamen y el núcleo accumbens, pero los receptores D_2 también se encuentran en el núcleo amigdalino, el hipocampo y algunas partes de la corteza cerebral. Puesto que el grupo D_2 se expresa en el caudado y el putamen, es de suponer que estos receptores contribuyen a los efectos secundarios de los antipsicóticos en los sistemas extrapiramidales (Capítulo 43). El núcleo amigdalino, el hipocampo y la neocorteza, sin embargo, son posibles lugares para la acción terapéutica.

Los antipsicóticos atípicos, como la clozapina, se unen a D_3 e incluso de manera más efectiva a los receptores D_4. Estos dos subtipos del grupo D_2 se expresan principalmente en el sistema límbico (Capítulo 50) y en la corteza; sólo se expresan débilmente en los ganglios basales. Esta distribución selectiva puede explicar por qué los antipsicóticos atípicos no producen efectos secundarios de tipo extrapiramidal. Tanto los receptores D_2 como D_3 tienen aún más interés porque están presentes en las propias neuronas dopaminérgicas, tanto en el cuerpo como en las terminaciones nerviosas. Aquí actúan como *autorreceptores inhibidores* (Capítulo 14) para controlar tanto el ritmo de activación de las neuronas como la liberación de dopamina por el potencial de acción en las terminaciones nerviosas (véase la Fig. 60-8).

Se piensa que las alteraciones de la transmisión sináptica dopaminérgica se asocian a los síntomas esquizofrénicos

El exceso de transmisión sináptica de dopamina puede contribuir a la expresión de la esquizofrenia

La idea de que el exceso de liberación de dopamina durante la transmisión sináptica subyace al menos a algunos aspectos de la patogenia de la esquizofrenia ha recibido un apoyo fundamental de los estudios farmacológicos. Los fármacos que aumentan el nivel de dopamina, como L-dihidroxifenilalanina (L-DOPA), la cocaína y la anfetamina (Fig. 60-10), pueden inducir episodios psicóticos que se parecen a la esquizofrenia paranoide. Algunos de estos fármacos, como las anfetaminas, son también causa de comportamientos extraños, repetitivos y estereotipados en los monos. Los antipsicóticos corrigen no sólo la psicosis anfetamínica en los seres humanos sino también el síndrome conductual extraño en los monos.

No obstante, no se dispone aún de pruebas directas de que el exceso de actividad de las neuronas dopaminérgicas contribuya realmente a la esquizofrenia. El desafío en el estudio de la esquizofrenia, igual que en los trastornos depresivos que consideraremos en el Capítulo 61, es progresar desde los indicios farmacológicos iniciales a una explicación fisiológica precisa acerca de la patogenia de la enfermedad. Para explorar mejor el papel de la transmisión dopaminérgica en la esquizofrenia necesitamos saber qué componentes del sistema de la dopamina están alterados en la enfermedad y cuáles de estas alteraciones se relacionan con defectos neuroanatómicos específicos y con los síntomas clínicos.

Distintos componentes anatómicos del sistema dopaminérgico están implicados en la esquizofrenia

¿Cómo se organizan las neuronas dopaminérgicas? ¿Qué agrupamiento en particular podría contribuir a la esquizofrenia? Como hemos visto en el Capítulo 45, las neuronas dopaminérgicas no se distribuyen de manera aleatoria en el cerebro, sino que están organizadas en cuatros sistemas principales: tuberoinfundibular, nigroestriado, mesolímbico y mesocortical (Fig. 60-11).

El *sistema nigroestriado* dopaminérgico contribuye a los síntomas de la enfermedad de Parkinson (Capítulo 43). Este sistema puede estar asimismo implicado en los efectos secundarios a corto plazo de los antipsicóticos en el sistema extrapiramidal, como temblor de manos y rigidez muscular, así como en el efecto secundario a largo plazo conocido como *discinesia tardía*, un trastorno consistente en movimientos involuntarios que afecta principalmente a la lengua.

El *sistema mesolímbico* tiene su origen en los cuerpos celulares en el área ventral tegmentaria, que se encuentra situada por encima y medial a la sustancia negra. Estas células se proyectan hacia los componentes del sistema límbico: el núcleo accumbens, el estriado ventral, los núcleos de la estría terminal, partes del núcleo amigdalino y del hipocampo, los núcleos septales laterales, la corteza entorrinal, la corteza frontal mesial y la corteza anterior

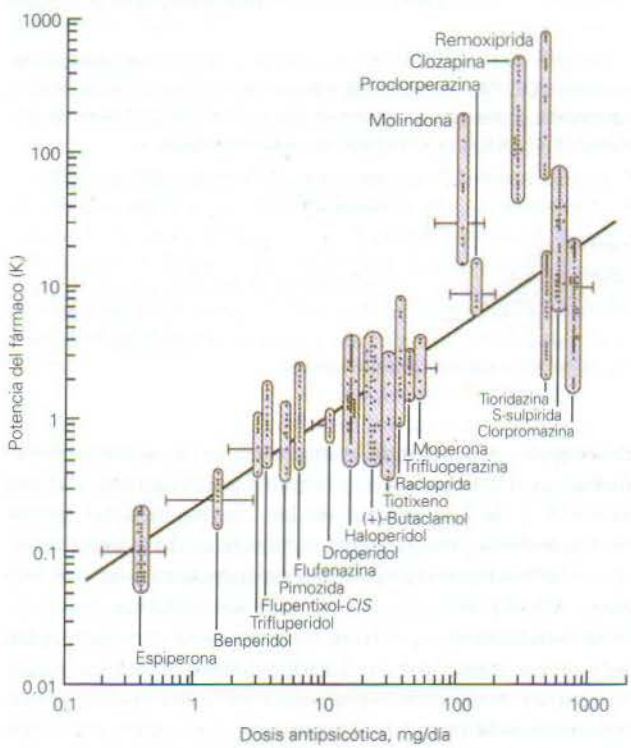


Figura 60-9. La potencia clínica de un antipsicótico y la capacidad del fármaco para bloquear los receptores D_2 de la dopamina guardan una estrecha relación. En la abscisa se muestra la dosis media diaria que se necesita para alcanzar el mismo efecto clínico. En la ordenada se encuentra la concentración de fármaco que se necesita para unirse a la mitad de los receptores. Cuanta más concentración se requiera, menor es la afinidad por el receptor. (Adaptado de Seeman y cols., 1976.)

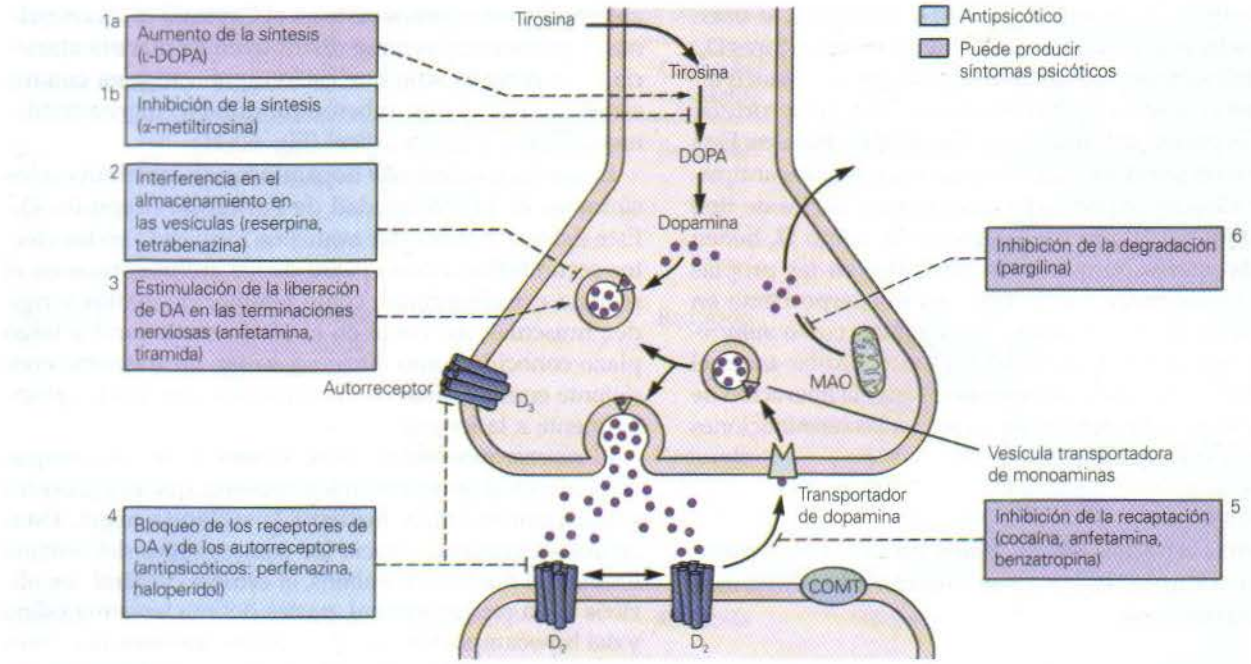


Figura 60-10. Etapas esenciales en la síntesis y degradación de dopamina y lugares de acción de varias sustancias psicoactivas en la sinapsis dopaminérgica. (Adaptado de Cooper y cols., 1996.)

1. Síntesis enzimática. El precursor de la dopamina, dihidroxifenilalanina (**DOPA**), se sintetiza a partir de la tirosina por la tirosina hidroxilasa. Esta acción es estimulada por la L-DOPA y se bloquea por el inhibidor competitivo α-metiltirosina.

2. Almacenamiento. La reserpina y la tetrabenazina interfieren en la recaptación y el almacenamiento de la dopamina por los gránulos de almacenamiento. La reserpina es un antipsicótico eficaz; la disminución de dopamina que induce la reserpina es de larga duración y los gránulos de almacenamiento parecen quedar irreversiblemente dañados. La tetrabenazina también interfiere en el mecanismo de captación y almacenamiento de los gránulos, pero sólo de manera transitoria.

3. Liberación. La anfetamina y la tiramida potencian la liberación de dopamina de las neuronas dopaminérgicas.

4. Interacción de los receptores. Los antipsicóticos típicos, como la perfenazina y el haloperidol, son particularmente eficaces en el bloqueo de los receptores D_2 y de los autorreceptores presinápticos.

5. Recaptación. La actividad de la dopamina termina cuando la dopamina es captada en la terminal presináptica. La cocaína, la anfetamina y el anticolinérgico benzatropina son potentes inhibidores de este mecanismo de recaptación. La anfetamina induce una psicosis que responde a los antipsicóticos.

6. Degradación. La dopamina en estado libre dentro de la terminal presináptica puede ser degradada por la enzima monoaminoxidasa (**MAO**). La pargilina es un inhibidor eficaz de la MAO. La dopamina también puede ser inactivada por la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (**COMT**), que se cree está localizada en la célula postsináptica.

del cíngulo. A la vista de la importancia del sistema mesolímbico en las emociones y la memoria (véanse Capítulos 50 y 62), y de la similitud en las alteraciones del pensamiento y de la percepción características de la esquizofrenia y ciertos tipos de epilepsia psicomotora (sistema límbico), Arvid Carlsson propuso que los síntomas positivos de la esquizofrenia podrían resultar de la hiperactividad del sistema mesolímbico. La idea de que el sistema dopaminérgico mesolímbico está afectado en la esquizofrenia está reforzada por el hallazgo de que el signo más temprano de alteración cerebral en la esquizofrenia, detectable mediante la tomografía de emisión de positrones (PET), es una disminución del flujo sanguíneo en la región de los ganglios basales (Fig. 60-4). Esta alteración es evidente incluso antes de que se ponga de manifiesto el llamativo déficit del lóbulo frontal.

Entre las proyecciones del sistema mesolímbico, se atribuye una importancia especial a las que van al núcleo accumbens, dadas las extensas conexiones de este núcleo con el sistema límbico. El núcleo accumbens recibe e integra las aferencias desde el núcleo amigdalino, el hipocampo, el área entorrinal, el área anterior del cíngulo y partes del lóbulo temporal. Se piensa que las proyecciones mesolímbicas dopaminérgicas al núcleo accumbens regulan estos estímulos de entrada y, en consecuencia, influyen las eferencias del núcleo accumbens a sus regiones diana: el pálido ventral, el tabique, el hipotálamo, el área anterior del cíngulo y los lóbulos frontales. Como hemos visto, se piensa que en la esquizofrenia están alteradas algunas de las fuentes de las aferencias, en particular el hipocampo, y alguno de los objetivos de las eferencias, como la corteza del cíngulo y los lóbulos frontales. La regulación hiperactiva de la integración de las aferencias del núcleo accumbens y de las eferencias desde el mismo podrían contribuir a los síntomas positivos de la esquizofrenia (Fig. 60-12).

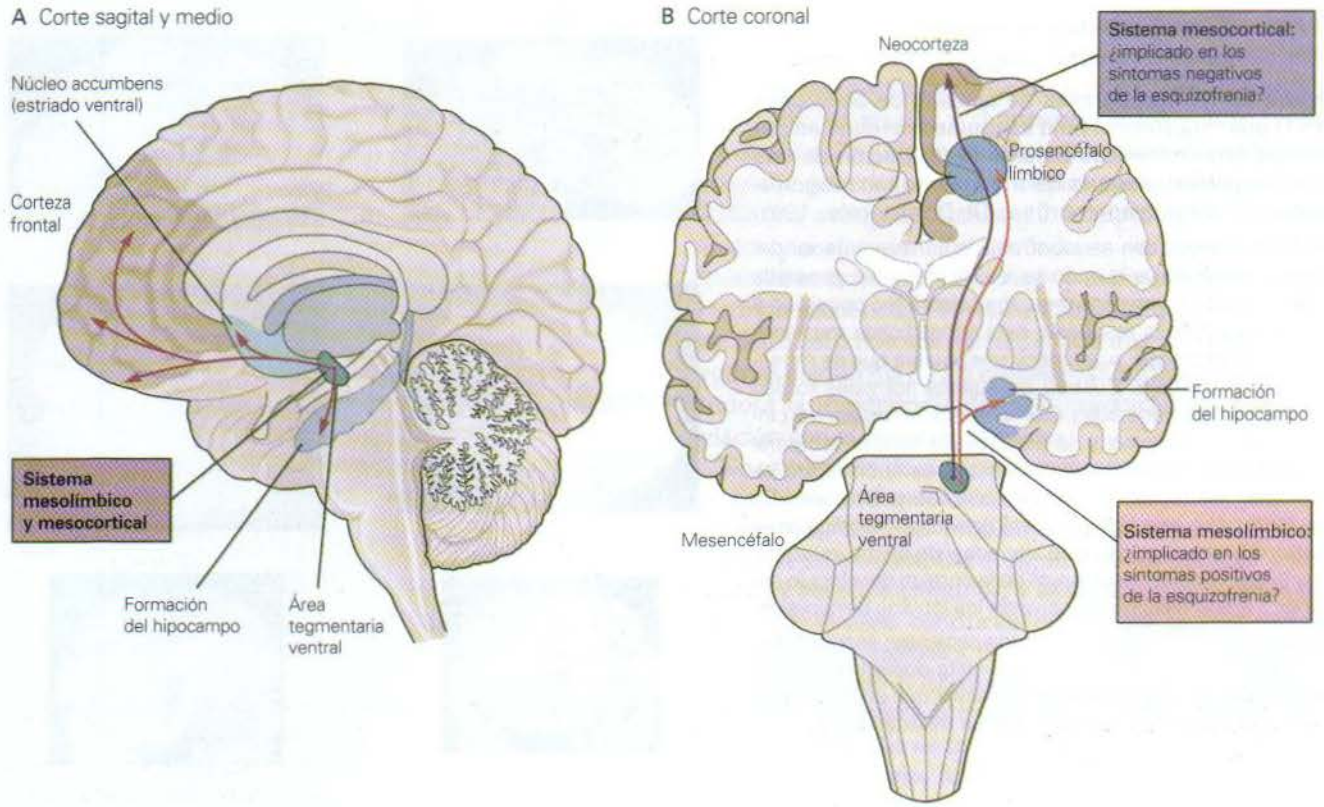


Figura 60-11. Las cuatro vías dopaminérgicas principales en el cerebro. El sistema nigroestriado se dirige desde la sustancia negra hasta el putamen y el caudado. El sistema tuberoinfundibular se origina en el núcleo infundibular (n. arqueado) del hipotálamo y se proyecta al tallo hipofisario. El sistema mesolímbico se dirige desde el área tegmentaria ventral a muchos componentes del sistema límbico. El sistema mesocortical se proyecta desde el área tegmentaria ventral hasta la neocorteza, especialmente a las áreas prefrontales. Aquí sólo mostramos dos de las cuatro vías: el sistema mesolímbico, que puede estar implicado en los síntomas positivos de la esquizofrenia, y el sistema mesocortical, que puede estar involucrado en los síntomas negativos.

El *sistema mesocortical* dopaminérgico se origina en el área ventral tegmentaria y se proyecta a la neocorteza, en particular a la corteza prefrontal. Ésta participa en la organización temporal del comportamiento, la motivación, la planificación, la atención y la conducta social (Capítulo 20). El sistema mesocortical puede ser importante en los síntomas negativos de la esquizofrenia, síntomas que presentan cierta semejanza con los defectos que se observan después de la desconexión quirúrgica de los lóbulos frontales, especialmente de la corteza prefrontal dorsal. Después de la pérdida de la corteza prefrontal dorsal, los pacientes están poco motivados, planifican deficientemente y presentan un afecto aplanado.

El sistema mesocortical dopaminérgico es esencial para el funcionamiento cognitivo normal de la corteza prefrontal dorsolateral. Al igual que ocurre en la ablación de la corteza prefrontal, la disminución experimental de dopamina en la corteza prefrontal (utilizando la toxina 6-hidroxidopamina) altera el rendimiento de las tareas cognitivas en los monos. El déficit cognitivo puede corregirse administrando el precursor dopaminérgico L-DOPA o el agonista apomorfina. De hecho, algunos pacientes con enfermedad de Parkinson, en quienes se han destruido neuronas dopaminérgicas, no tienen sólo un trastorno motor (que refleja el déficit en el sistema dopaminérgico nigroestriado), sino que carecen asimismo de motivación y presentan un afecto aplanado y escasa espontaneidad, síntomas que pueden expresar una disminución de la transmisión en las vías mesocorticales dopaminérgicas. Asimismo, las lesiones que destruyen el área ventral tegmentaria, que origina el sistema dopaminérgico mesolímbico, causan demencia y síntomas psicóticos.

Estos hallazgos llevaron a Daniel Weinberger a proponer que los dos sistemas dopaminérgicos están alterados de manera diferente en la esquizofrenia. En primer lugar, un aumento de la actividad en las vías *mesolímbicas* (quizá a través de los receptores D_2 y D_3 y en particular a través de los receptores D_4) explicaría los síntomas positivos. En segundo lugar, la disminución de la actividad de las conexiones *mesocorticales* en la corteza prefrontal explicaría los síntomas negativos. Según este modelo, en el desarrollo de la esquizofrenia subyace el desequilibrio entre la transmisión dopaminérgica cortical y subcortical. Weinberger propone que la actividad en la vía mesocorti-

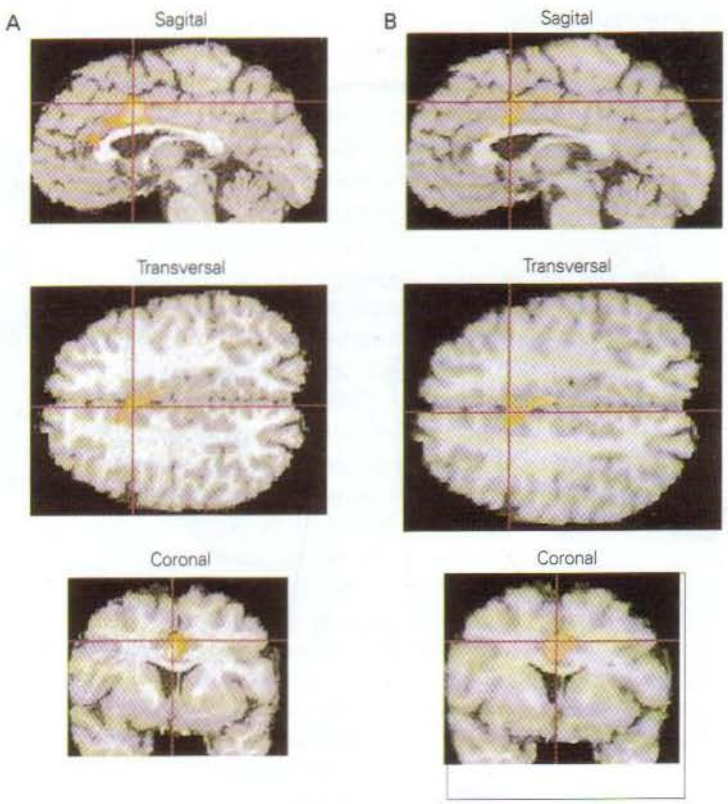


Figura 60-12. Tomografías de emisión de positrones (PET) que muestran el flujo sanguíneo cerebral en pacientes esquizofrénicos durante la realización de una tarea cognitiva y después del tratamiento con el agonista dopaminérgico apomorfina. (De Dolan y cols., 1995)

A. En pacientes con esquizofrenia la corteza anterior del cíngulo no se activa cuando se realiza una tarea generada internamente como pensar en una palabra (en oposición a una tarea donde la respuesta está especificada mediante una clave ambiental, p. ej., decir una palabra que se muestra en una pantalla). Cuando los sujetos normales toman parte en tareas generadas internamente, la corteza del cíngulo anterior se activa y se desactiva la corteza temporal específica de modalidad en torno al área auditiva (no se muestran las tomografías de emisión de positrones). En pacientes con esquizofrenia esta actividad integrada en el sistema frontotemporal está alterada y de hecho invertida: hay una activación inadecuada de la corteza del cíngulo anterior y una activación excesiva de los lóbulos temporales.

B. Después de que estos mismos pacientes esquizofrénicos recibieran apomorfina, un agonista dopaminérgico, la actividad en el cíngulo anterior es mayor que en los sujetos normales durante la ejecución de las mismas tareas.

cal hacia la corteza prefrontal normalmente inhibe la vía mesolímbica merced a inhibición por retroacción, y que la alteración principal en la esquizofrenia es una disminución de esta actividad, que causa la desinhibición e hiperactividad de la vía mesolímbica (Fig. 60-13).

Aunque el esquema de Weinberger no ha sido puesto a prueba todavía, hay pruebas experimentales de una interacción entre las vías mesolímbica y mesocortical. Cristopher Pycock y sus colaboradores obtuvieron que la lesión química de la vía mesocortical en los animales de experimentación potencia la respuesta sináptica en la vía mesolímbica, específicamente en sus terminaciones nerviosas en el núcleo accumbens. No se sabe cómo la pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas en la corteza prefrontal aumenta la actividad de la vía mesolímbica en el núcleo accumbens. No obstante, Pycock y colaboradores sugieren que la disminución de la actividad en una de las vías puede inducir un crecimiento neuronal compensador en la otra.

Las alteraciones de la transmisión dopaminérgica no explican todos los aspectos de la esquizofrenia

Como demuestran estos interesantes argumentos, en gran parte especulativos, estamos lejos de comprender el papel de la transmisión dopaminérgica en la función mental normal o en la esquizofrenia. El principal argu-

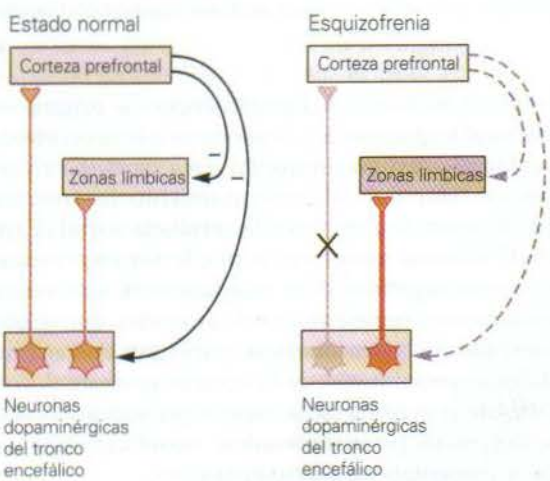
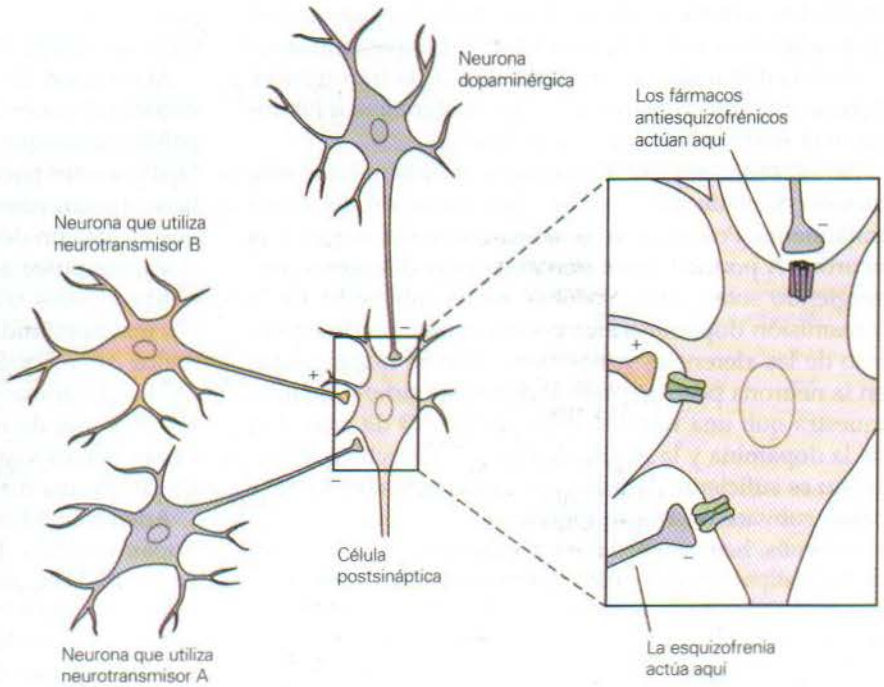


Figura 60-13. En este modelo neuroanatómico de esquizofrenia la corteza prefrontal normalmente inhibe (mediante inhibición por retroacción) la actividad en las zonas límbicas y en la vía mesolímbica dopaminérgica que parte del tronco del encéfalo. Un defecto principal en la esquizofrenia puede ser la menor actividad en la proyección mesocortical dopaminérgica desde el tronco encefálico al lóbulo frontal, lo que ocasiona una pérdida de la inhibición por retroacción y, como consecuencia, la hiperactividad de la vía mesolímbica. (Adaptado de Weinberger, 1987.)



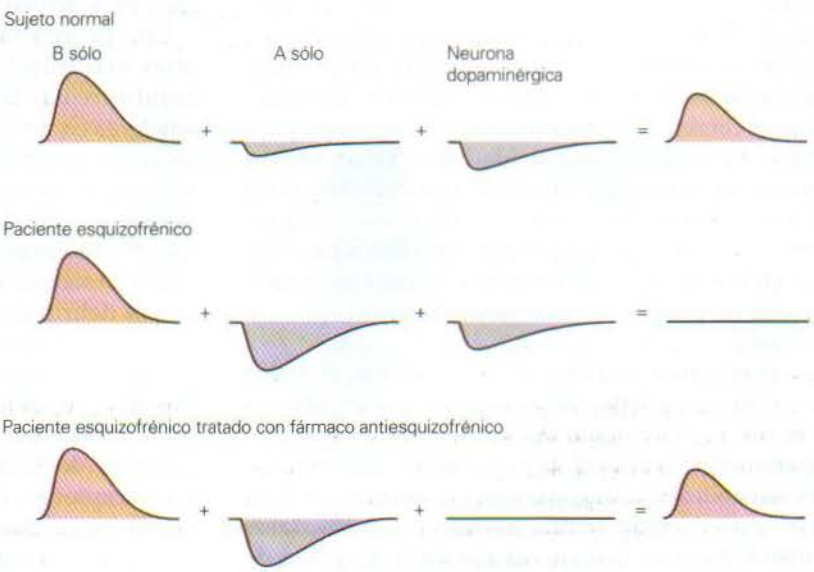


Figura 60-14. Un fármaco para la esquizofrenia que actúe mediante el bloqueo de un receptor dopaminérgico puede mitigar los síntomas sin actuar directamente sobre las neuronas responsables de la enfermedad. Aquí una célula recibe aferencias de células excitadoras (usando el transmisor sustancia B) y de dos tipos de células inhibidoras (utilizando el transmisor A o dopamina). Si la esquizofrenia es consecuencia del desequilibrio de las aferencias en la sinapsis, en concreto de la hiperactividad de las neuronas inhibidoras que utilizan el transmisor A, el bloqueo de la eficacia de las neuronas inhibidoras dopaminérgicas podría aliviar la enfermedad reduciendo la inhibición neta en la célula postsináptica. No obstante, sería incorrecto suponer que, puesto que el bloqueo restablece parcialmente el equilibrio y por tanto mejora la conducta del paciente, las neuronas dopaminérgicas sean las responsables del proceso. (Adaptado de R. Zigmond, comunicación personal.)

mento a favor de la implicación de las vías dopaminérgicas en la esquizofrenia procede del análisis del mecanismo de acción de los antipsicóticos. Es difícil, en principio, extrapolar a partir del mecanismo de acción de un medicamento los mecanismos causales de la enfermedad. La manipulación farmacológica puede producir cambios que compensan la enfermedad sin afectar directamente al propio mecanismo alterado. Por ejemplo, el defecto principal en la enfermedad de Parkinson es una disminución de los niveles de dopamina; pero, como hemos visto en el Capítulo 43, algunos síntomas pueden aliviarse con fármacos que bloquean la transmisión *colinérgica*.

Esto se comprueba con mayor claridad planteando la situación hipotética de tres neuronas presinápticas convergiendo sobre una neurona postsináptica, donde cada una de las neuronas presinápticas libera un transmisor diferente. El transmisor A y la dopamina disminuyen la excitabilidad de la célula postsináptica, mientras que el transmisor B la excita directamente (Fig. 60-14). Si la esquizofrenia resultara de una alteración en la neurona A o su transmisor, haciendo que un exceso de su transmisor

regulador actuara sobre la célula postsináptica, se podrían aliviar los síntomas simplemente bloqueando la acción de la dopamina, el otro regulador de la transmisión, porque esta intervención reduciría la aferencia inhibitoria neta sobre la célula postsináptica.

No obstante, podría demostrarse fácilmente que este modelo es inadecuado para la determinación del mejor tratamiento. Por ejemplo, la neurona dopaminérgica y la neurona A podrían tener aferencias muy diferentes convergiendo sobre ellas. Si fuera así, la inhibición de la transmisión dopaminérgica podría causar un desequilibrio de las aferencias y, por tanto, señales inapropiadas en la neurona postsináptica. Incluso este simple ejemplo muestra que una relación entre un exceso de actividad de la dopamina y la esquizofrenia, por estrecha que fuera, no es suficiente para extraer una conclusión sobre la causa subyacente a esta enfermedad.

Además, hay razones para preguntarse si la afinidad de los antipsicóticos por los receptores D_2 (así como D_3 y D_4) es la única base de la eficacia clínica de éstos fármacos. Aunque los antipsicóticos ocupan los receptores dopaminérgicos muy rápidamente después de su administración, los máximos efectos terapéuticos (antipsicóticos) a menudo se retrasan varias semanas. Por tanto, el bloqueo agudo de la transmisión dopaminérgica no es probablemente suficiente para lograr el efecto terapéutico. La acción antipsicótica puede ser secundaria a otros efectos sobre el cerebro que necesitan varias semanas para producirse. Por ejemplo, la actividad en ciertos circuitos neuronales puede necesitar ajustarse a un nuevo nivel de regulación. Además, los fármacos o las alteraciones resultantes de la actividad neuronal podrían ocasionar cambios en la expresión de los genes, cuyas consecuencias pueden no ponerse de manifiesto durante una o varias semanas.

Una consecuencia tardía del bloqueo dopaminérgico a largo plazo, que puede además afectar a la regulación de los genes, es el aumento del número de los receptores dopaminérgicos por célula y, por tanto, el incremento de la sensibilidad a la dopamina en cada célula. Una segunda consecuencia tardía, apoyada por los datos electrofisiológicos, es la disminución de la actividad de las neuronas dopaminérgicas. En tercer lugar, las acciones retardadas podrían también reflejar ajustes de otros sistemas neuronales que interaccionan con los sistemas dopaminérgicos (véase la Fig. 60-10). Por ejemplo, la mayoría de los antipsicóticos típicos actúan también sobre una clase de receptores de serotonina, los receptores $5\text{-}HT_2$, sobre los que también actúan la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) así como otros alucinógenos psicodélicos (Véase el Capítulo 61). La administración a largo plazo de antipsicóticos induce una regulación por disminución de los receptores $5\text{-}HT_2$ que discurre paralela en el tiempo a la acción terapéutica de los antipsicóticos. Por último, muchos antipsicóticos también se unen al receptor D_1, aunque con poca afinidad, y esto puede potenciar la acción de la dopamina en los receptores del grupo D_2.

Al menos el 20 % de los pacientes con esquizofrenia no mejoran después de un tratamiento con bloqueadores dopaminérgicos que actúan sobre el grupo de los receptores D_2. Pero estos pacientes a menudo responden a antipsicóticos atípicos como la clozapina (una dibenzodiazepina), que es sólo un débil bloqueador de los receptores D_2. La clozapina posee además la interesante propiedad de que produce pocos, o nulos, efectos secundarios parkinsonianos (extrapiramidales), que sobrevienen de forma característica como consecuencia del bloqueo de los receptores D_2. La clozapina y la risperidona se unen a los receptores D_3 y aún de manera más eficaz a los receptores D_4. Como hemos visto, los receptores dopaminérgicos D_3 y D_4 tienen una distribución limitada al sistema límbico.

Además, la clozapina no restringe su acción al sistema dopaminérgico. También bloquea el receptor serotoninérgico $5\text{-}HT_{2a}$, así como los receptores adrenérgicos α_1 e histaminérgicos H_1. Al igual que la esquizofrenia es una enfermedad multifactorial que quizá afecte a más de un conjunto de vías dopaminérgicas en el cerebro (mesolímbico y mesocortical), asimismo es probable que los antipsicóticos actúen sobre más de un objetivo molecular.

Una prueba más de que puede haber trastornos en otras vías diferentes del sistema dopaminérgico en la esquizofrenia, la constituye el hecho de que drogas adictivas como la fenciclidina (PCP) producen una psicosis que es similar a la psicosis esquizofrénica, además agravar la psicosis en pacientes esquizofrénicos. Las personas normales a las que se administra PCP por vía intravenosa experimentan vivencias de despersonalización y se sienten desconectadas del medio. También tienen el delirio de ser controladas por agentes externos, así como alucinaciones visuales y auditivas.

La PCP se une a dos objetivos moleculares identificados en el encéfalo: 1) las terminaciones nerviosas dopaminérgicas en el núcleo accumbens, y 2) la clase de receptores de glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Los receptores NMDA se encuentran en las terminaciones de los axones dopaminérgicos de la corteza prefrontal y potencian la liberación de dopamina de las terminaciones nerviosas. La PCP, cuando se une a los receptores NMDA, inhibe la liberación de dopamina. Por el contrario, en las terminaciones dopaminérgicas del núcleo accumbens la PCP aumenta la liberación de dopamina e inhibe su recaptación, igual que las anfetaminas.

Por tanto, los efectos de la PCP sobre el comportamiento pueden deberse, en parte, a su capacidad para potenciar la liberación en la vía mesolímbica al tiempo que bloquea la liberación de dopamina en la vía mesocortical. De hecho, los fármacos específicos desarrollados para bloquear selectivamente los receptores NMDA (y utilizados en el tratamiento de la neurotoxicidad inducida por NMDA después de un accidente cerebro-

vascular o una crisis convulsiva prolongada) tienen como efecto adverso la producción de psicosis, quizá mediante la disminución de la liberación de dopamina en la vía mesocortical al lóbulo frontal.

La existencia de fármacos que producen un trastorno psicótico por su unión al receptor NMDA indica que estos trastornos pueden producirse, probablemente, por interferencia con varios sistemas transmisores que actúan en paralelo o en combinación con la dopamina.

Resumen

Al considerar las alteraciones biológicas en la esquizofrenia nos hemos centrado en los conocimientos actuales sobre los mecanismos moleculares de la enfermedad, no en los factores sociales y psicológicos que actúan en cada individuo antes, durante e incluso después de presentar la enfermedad. En este contexto es útil tener en cuenta dos errores frecuentes.

En primer lugar, se piensa a veces que al clasificar los trastornos mentales estamos clasificando a las *personas;* en realidad, lo que clasificamos son los *trastornos* que padecen las personas. Un individuo no es un esquizofrénico —uno *tiene* esquizofrenia—. En segundo lugar, aun cuando todas las personas con una enfermedad mental determinada son similares en aspectos importantes y todos ellos, por definición, comparten las manifestaciones *que definen* la enfermedad, las personas que padecen la enfermedad van a diferenciarse, muy probablemente, en bastantes aspectos fundamentales que pueden influir tanto en la evolución como en la evolución de la enfermedad.

Además de los factores sociales, la investigación futura sobre la esquizofrenia necesita examinar otros factores que contribuyen a ella. Una cuestión particularmente importante es el componente genético, si bien los factores genéticos parecen sólo predisponer a las personas a la esquizofrenia. Otro factor que hay que considerar son las alteraciones del desarrollo del cerebro. De hecho, en ocasiones se asocia la esquizofrenia con lo que parece ser una migración celular aberrante tanto en los lóbulos frontal como temporal, así como con agrandamiento de los ventrículos laterales, ensanchamiento de los surcos corticales y disminución del flujo sanguíneo en los lóbulos frontales.

Los agonistas dopaminérgicos son capaces de producir psicosis, mientras que la afinidad de los fármacos antiesquizofrénicos por los receptores dopaminérgicos D_2 y en particular D_4 se correlaciona directamente con su potencia clínica en el alivio de los síntomas psicóticos. Los estudios necroscópicos han revelado un aumento en el número de receptores dopaminérgicos en estas zonas límbicas.

En efecto, casi todos los pacientes con esquizofrenia muestran déficit de atención y de motivación que son similares a los que presentan los pacientes con déficit de la función de la corteza prefrontal. No está claro cómo se relacionan estos defectos prefrontales con el defecto en la proyección mesolímbica dopaminérgica. Los primeros indicios para encontrar las respuestas a estas preguntas pueden proceder de la clonación de una o más de las variantes alélicas de los genes implicados en la esquizofrenia.

Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Andreasen NC, Olsen SA, Dennert JW, Smith MR. 1982. Ventricular enlargement in schizophrenia: relationship to positive and negative symptoms. Am J Psychiatry 139:297-302.

Barondes SH. 1993. *Molecules and Mental Illness.* New York: Scientific American Library.

Bloom FE. 1993. Advancing a developmental origin of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 50:224-227.

Carpenter WT, Buchanan R. 1994. Schizophrenia. N Engl J Med 330:681-690.

Dawson E, Robin M. 1996. Schizophrenia: a gene at 6p. Curr Biol 6:268-271.

Early TS, Posner MI, Reiman EM, Raichle ME. 1989. Hyperactivity of the left striato-pallidal projection. II. Phenomenology and thought disorder. Psychiatric Dev 2:109-121.

Goodwin DW, Guze SB. 1989. *Psychiatric Diagnosis,* 4th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Havens LL. 1973. *Approaches to the Mind: Movement of the Psychiatric Schools From Sects Toward Science.* Boston: Little, Brown.

Hyman SE, Nestler EJ. 1993. *The Molecular Foundations of Psychiatry.* Washington, DC: American Psychiatric Press.

LaFosse MJ, Mednick SA. 1991. A neurodevelopmental approach to schizophrenia research. In: SA Mednick (ed). *Developmental Neuropathology of Schizophrenia,* pp. 211-225. New York: Plenum.

Middleton FA, Strick PL. 1996. The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. Proc Natl Acad Sci U S A 93:8683-8687.

Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. 1994. The genetic basis of complex human behaviors. Science 264:1733-1739.

Seeman P, Guan H-C, Van Tol HHM. 1993. Dopamine D_4 receptors elevated in schizophrenia. Nature 365:441-445.

Snyder SH. 1986. *Drugs and the Brain.* New York: Scientific American.

Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. 1990. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. N Engl J Med 322:789-794.

Weinberger DR, Berman FB, Suddath R, Fuller-Torrey E. 1992. Evidence of dysfunction of a prefrontal-limbic network in schizophrenia: a magnetic imaging and regional cerebral blood flow study of discordant monozygotic twins. Am J Psychiatry 149:890-897.

Referencias

Bassett AS. 1989. Chromosome 5 and schizophrenia: implications for genetic linkage studies. Schizophr Bull 15:393-402.

Benes FM, Davidson J, Bird ED. 1986. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 43:31-35.

Bleuler E. [1911] 1950. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias.* J Zinkin (transl). New York: International Universities Press.

Brozoski TJ, Brown RM, Rosvold HE, Goldman PS. 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. Science 205:929-932.

Carlsson A. 1974. Antipsychotic drugs and catecholamine synapses. J Psychiatr Res 11:57-64.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology,* 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Dolan RJ, Fletcher P, Frith CD, Friston KJ, Frackowiak RSJ, Grasby PM. 1995. Dopaminergic modulation of impaired cognitive activation in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. Nature 378:180.

Gottesman II. 1991. *Schizophrenia Genesis: The Origins of Madness.* New York: Freeman.

Havens LL. 1965. Emil Kraepelin. J Nerv Ment Dis 141:16-28.

Heston LL. 1970. The genetics of schizophrenic and schizoid disease. Science 167:249-256.

Ingvar DH. 1987. Evidence for frontal/prefrontal cortical dysfunction in chronic schizophrenia: The phenomenon of "hypofrontality" reconsidered. In: H Helmchen, FA Henn (eds). *Biological Perspectives of Schizophrenia,* pp. 201-211. Chichester, England: Wiley.

Jones EG. 1995. Cortical development and neuropathology in schizophrenia. In: Development of the Cerebral Cortex. Ciba Found Symp 193:277-295.

Kallmann FJ. 1938. *The Genetics of Schizophrenia.* New York: Augustin.

Kane J. 1987. Treatment of schizophrenia. Schizophr Bull 13:133-156.

Karayiorgou M, Morris MA, Morrow B, Shprintzen RJ, Goldberg R, Borrow J, Gos A, Nestadt G, Wolyneic PS, Lasseter VK, Eisen H, Childs B, Kazazian HH, Kucher lapati R, Antonarakis SE, Pulver AE, Housman DE. 1995. Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11. Proc Natl Acad Sci U S A 92:7612-7616.

Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. 1975. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: A preliminary report based on psychiatric interviews. In: RR Fieve, D Rosenthal, H Brill (eds). *Genetic Research in Psychiatry,* pp. 147-165. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Kirch DG, Weinberger DR. 1986. Anatomical neuropathology in schizophrenia: Post-mortem findings. In: HA Nasrallah, DR Weinberger (eds). *The Neurology of Schizophrenia,* pp. 325-348. Amsterdam: Elsevier.

Klein DF, Davis JM. 1969. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders.* Baltimore: Williams and Wilkins.

Klein DF, Gittelman R, Quitkin F, Rifkin A. 1980. *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adults and Children,* 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins.

Kraepelin E. [1909] 1919. Dementia praecox and paraphrenia. RM Barclay (transl). In: *Kraepelin's Text-Book of Psychiatry,* 8th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Lipska BK, Jaskiw GE, Weinberger DR. 1993. Postpubertal emergence of hyperresponsiveness to stress and to amphetamine after neonatal excitotoxic hippocampal damage: a potential animal model of schizophrenia. Neuropsychopharmacology 9:67-75.

Nauta WJH, Smith GP, Faull RLM, Domesick VB. 1978. Efferent connections and nigral afferents of the nucleus accumbens septi in the rat. Neuroscience 3:385-401.

O'Dowd BF, Seeman P, George SR. 1994. Dopamine receptors. In: SJ Peroutka (ed). *Handbook of Receptors and Channels,* pp. 95-123. Boca Raton, FL: CRC.

Olney JW, Labruyere J, Price MT. 1989. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. Science 244:1360-1362.

Posner MI, Early TS, Reiman E, Pardo JP, Dhawan M. 1988. Asymmetries in hemispheric control of attention in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 45:814-821.

Pycock CJ, Kerwin RW, Carter CJ. 1980. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats. Nature 286:74-77.

Reveley AM, Reveley MA, Clifford CA, Murray RM. 1982. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia. Lancet 1:540-541.

Roberts PJ, Woodruff GN, Iversen LL (eds). 1978. *Advances in Biochemical Psychopharmacology.* Vol. 19, *Dopamine.* New York: Raven.

Seeman P, Lee T, Chau-Wong M, Wong K. 1976. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors. Nature 261:717-719.

Seeman P. 1995. Dopamine receptors: Clinical correlates. In: FE Bloom, PJ Kupter (eds). *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress,* pp. 295-302. New York: Raven.

Shelton RC, Weinberger DR. 1986. X-ray computerized tomography studies in schizophrenia: A review and synthesis. In: HA Nasrallah, DR Weinberger (eds). *The Neurology of Schizophrenia,* pp. 207-250. Amsterdam: Elsevier.

Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootoonk S, Seaward J, McKenna P, Chua SE, Schnorr L, Jones T, Frackowiak RSJ. 1995. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. Nature 378:176-179.

Snyder SH, Largent BL. 1989. Receptor mechanisms in antipsychotic drug action: focus on sigma receptors. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1:7-15.

Torack RM, Morris JC. 1988. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. Arch Neurol 45:497-501.

Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan H-C, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O. 1991. Cloning of the gene for a human dopamine D_4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. Nature 350:610-614.

Weinberger DR. 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 44:660-669.

61

Trastornos del estado de ánimo: depresión, manía y trastornos de ansiedad

Los principales trastornos del estado de ánimo pueden ser unipolares o bipolares

- La depresión unipolar engloba probablemente varios trastornos del estado de ánimo
- Los trastornos depresivos mayores (maniacodepresivos) causan alternancia entre la euforia y la depresión

Los trastornos del estado de ánimo tienen una fuerte predisposición genética

Las depresiones unipolar y bipolar con carácter familiar pueden reflejar una anomalía en el funcionamiento de la región de la corteza frontal ventral a la rodilla del cuerpo calloso

Los trastornos depresivos unipolares y maniacodepresivos pueden tratarse de manera eficaz

- Los fármacos eficaces en la depresión actúan en las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas
- La alteración de la transmisión de las aminas biógenas puede contribuir a los trastornos del estado de ánimo

La depresión unipolar puede implicar alteraciones de la función neuroendocrina

Existen al menos cuatro tipos principales de trastornos de ansiedad

- Las crisis de angustia son breves episodios terroríficos
- El trastorno por estrés postraumático manifiesta las secuelas persistentes de ansiedad que se producen después de un episodio traumático
- El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por preocupaciones duraderas
- En el trastorno obsesivo-compulsivo los pensamientos son una fuente de ansiedad y compulsión

Resumen

UN PASO IMPORTANTE en la elaboración inicial de la clasificación moderna de las enfermedades mentales fue establecer la diferencia entre la alteración de las facultades cognitivas (un trastorno del pensamiento) y la alteración de la emoción (un trastorno del estado de ánimo). En las descripciones clínicas de los estados emocionales el término *estado de ánimo* se refiere a un estado emocional mantenido durante semanas o más tiempo, mientras que el término *afecto* (o respuesta afectiva) indica un estado emocional inmediato o transitorio de una persona. El afecto responde más directamente a los estímulos externos, aunque con los trastornos del estado de ánimo importantes la gama de respuestas afectivas está limitada. Por tanto, el afecto es al estado de ánimo lo que el tiempo (lluvioso o soleado) es al clima (tropical, templado o frío).

Las respuestas afectivas normales cumplen importantes funciones biológicas y van desde la euforia a la alegría, placer, sorpresa, ira, ansiedad, desilusión, tristeza, pena, e incluso depresión. Tres de estas respuestas —euforia, depresión y ansiedad— pueden estar tan alteradas, ser tan constantes y dominantes que se conviertan en una enfermedad. Consideraremos todas ellas y analizaremos los conocimientos biológicos acerca de estos tres trastornos del estado de ánimo. Aunque la depresión y la euforia (*manía*) han recibido el nombre de trastornos afectivos, utilizaremos el término más preciso de estado de ánimo. Después examinaremos los estados de ansiedad. Haremos hincapié en las importantes relaciones de los tres trastornos del estado de ánimo entre sí.

Los principales trastornos del estado de ánimo pueden ser unipolares o bipolares

El principal trastorno del estado de ánimo, la depresión unipolar, fue descrito en el siglo V a.C. por Hipócrates. Desde la perspectiva hipocrática, se pensaba que los estados de ánimo dependían del equilibrio entre cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra. Se pen-

saba que la depresión estaba causada por un exceso de bilis negra. De hecho, el antiguo término griego para la depresión, *melancolía*, significa bilis negra. Aunque hoy en día esta explicación acerca de la depresión parece descabellada, el planteamiento subyacente de que los trastornos psicológicos reflejan procesos físicos es correcto.

Los modernos esfuerzos para actualizar la formulación hipocrática se vieron entorpecidos hasta hace muy poco por la falta de precisión en la clasificación de los trastornos afectivos. En su artículo de 1917 *Duelo y melancolía*, Sigmund Freud escribió: «incluso en una psiquiatría descriptiva la definición de melancolía es confusa; considera varias formas clínicas (algunas de las cuales sugieren afecciones somáticas más que psicógenas) que no parecen justificar claramente su agrupación en una unidad». Sólo en los dos últimos decenios se han desarrollado criterios relativamente precisos para los trastornos del estado de ánimo en paralelo con los aplicados a los trastornos cognitivos (véase el Capítulo 60).

La depresión unipolar engloba probablemente varios trastornos del estado de ánimo

Las manifestaciones clínicas de la depresión unipolar se resumen con facilidad. En palabras de Hamlet, «¡Qué cansada, rancia, monótona e inútil me parece la vida!» Sin tratamiento, la duración típica de un episodio de depresión es de 4 a 12 meses. Se caracteriza por un estado de ánimo desagradable (*disfórico*) que está presente durante la mayor parte del día, casi todos los días, así como una intensa angustia mental, incapacidad para experimentar placer (*anhedonia*) y una pérdida generalizada de interés por las cosas. El diagnóstico requiere también que estén presentes al menos tres de los siguientes síntomas: alteración del sueño (en general insomnio con despertar temprano, pero a veces somnolencia excesiva o hipersomnia), disminución del apetito y adelgazamiento (a veces hiperfagia), pérdida de energía, disminución del impulso sexual, inquietud (agitación psicomotriz), lentitud de pensamiento y de acción (retardo psicomotor), dificultad para concentrarse, indecisión, sentimientos de inutilidad, culpa, pensamientos pesimistas y pensamientos sobre la muerte y el suicidio. Otros síntomas frecuentes, que no se necesitan para el diagnóstico, son el estreñimiento, la disminución de salivación y las variaciones diurnas en la intensidad de los síntomas, que en general empeoran por la mañana.

Además de los criterios de inclusión hay criterios de exclusión; necesitan ser excluidos, por ejemplo, la esquizofrenia u otras enfermedades neurológicas. Asimismo, no se debe de haber producido una muerte reciente en la familia u otro acontecimiento traumático, puesto que algunos de los síntomas de la depresión unipolar son también la expresión normal de la pena que sigue a un trauma, a una pérdida personal o la del duelo.

Cuando el síndrome se define de esta forma, aproximadamente el 5% de la población mundial presenta una depresión mayor unipolar. En los Estados Unidos afecta en cualquier momento a 8 millones de personas. La depresión grave puede ser muy debilitante. En casos extremos los pacientes dejan de comer o de mantener los hábitos básicos de aseo personal. Aunque algunas personas experimenten sólo un episodio, en general la enfermedad es recurrente. Aproximadamente, el 70% de los pacientes que tienen un episodio depresivo mayor sufrirán al menos otro episodio. La edad media de comienzo es a los 28 años, pero el primer episodio puede sobrevenir casi a cualquier edad. La depresión puede, desde luego, afectar a niños pequeños, pero a menudo no se reconoce. La depresión afecta también a los ancianos; de hecho, las personas mayores que se deprimen a menudo no presentan un episodio previo. La frecuencia es tres veces mayor en las mujeres que en los hombres.

La depresión unipolar probablemente no es una enfermedad única sino un grupo de trastornos. No obstante, el intento de diferenciar tres subtipos ha tenido un éxito relativo. Los subtipos habitualmente reconocidos son la depresión melancólica, la depresión atípica y la distimia.

La *depresión melancólica* representa el subtipo mejor delimitado entre las depresiones mayores y supone el 40-60% de las personas tratadas por depresión unipolar. Dado que a menudo no hay una causa externa obvia desencadenante —no hay una pérdida personal o rechazo, ni un cambio evidente en los acontecimientos vitales— en el pasado se denominó *depresión endógena*. El trastorno se caracteriza por seis síntomas: 1) depresión con variación diurna en el estado de ánimo (peor durante la mañana), 2) insomnio con despertar matutino precoz, 3) anorexia con azelgazamiento importante, 4) agitación psicomotriz y dolor moral, 5) falta de interés por casi todas las actividades y falta de respuesta a estímulos agradables, y 6) cuando es grave, pérdida de la capacidad de disfrutar (anhedonia).

Los pacientes con depresión melancólica a menudo tienen antecedentes de uno o más episodios previos de depresión mayor con recuperación. Muchos pacientes muestran alteraciones características en el patrón del sueño, medido por electroencefalografía. Estas alteraciones ocurren principalmente en la primera mitad de la noche, en la que se acorta el período de latencia de la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño. Más de la mitad de los pacientes con depresión mayor tienen despertares frecuentes. La depresión melancólica a veces cursa con lentitud psicomotriz e hipoactividad emocional o intelectual (*retardo*). En otras ocasiones hay un estado doloroso de agitación, así como una preocupación activa y persistente por percibir carencias e incompetencias en el propio carácter. Los pacientes con depresión melancólica responden preferentemente al tratamiento electroconvulsivo (TEC), a los antidepresivos tricíclicos y a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

La *depresión atípica* es algo menos frecuente que la depresión melancólica; representa aproximadamente el 15 % de los pacientes hospitalizados por trastorno afectivo mayor. La enfermedad se denomina atípica porque los síntomas son los opuestos a los de la depresión melancólica: en primer lugar aparece antes en el transcurso de la vida y tiende a ser crónica en lugar de cursar en fases. Además, al contrario que en los pacientes con depresión melancólica, los pacientes con depresión atípica disfrutan de manera transitoria cuando acontece algo agradable. Por último, los pacientes con depresión atípica no experimentan pérdida de apetito ni de peso, sino que, al contrario, presentan hiperfagia y engordan; no refieren insomnio, sino que duermen en exceso; y su depresión empeora, no mejora, al atardecer. Quienes sufren depresión atípica asimismo presentan intensos síntomas de ansiedad. Estos pacientes tienden a responder preferentemente a los inhibidores de la monoaminoxidasa.

Finalmente, la *distimia* es una depresión más leve y persistente que dura al menos dos años, con síntomas que no llegan a cumplir los criterios de depresión mayor.

Es importante darse cuenta de que nosotros *normalmente* experimentamos tristeza o abatimiento tras la pérdida de un miembro de la familia, y que este duelo normal puede manifestarse con cualquiera de los síntomas individuales de depresión atípica o melancólica. Quizá la diferenciación más importante entre duelo y depresión sea que el duelo rara vez se asocia a alteración funcional persistente. Además, las personas en situación de duelo tienen menos ideas de suicidio y, lo que es más importante, menores tasas de suicidio que los pacientes con depresión atípica o melancólica.

A la hora de establecer el diagnóstico de depresión es muy importante y de gran ayuda, no obstante, el hallazgo de un *estado de ánimo reactivo*. Al contrario que en la depresión mayor, la depresión que normalmente se experimenta después de una pérdida personal no es constante ni invade todo: *no se mantiene todos los días, durante todo el día*. Dos o tres meses después de la pérdida, la mayoría de las personas son capaces de experimentar y reaccionar a momentos de placer y de satisfacción que alivian su tristeza, algo que la persona con depresión mayor no puede experimentar. Por último, el duelo normal tiende a remitir al cabo de varios meses. No persiste. Cuando el duelo se mantiene, generalmente traduce la transición a un episodio de depresión mayor, transición que sucede en individuos con predisposición genética.

Los trastornos depresivos mayores (maniacodepresivos) causan alternancia entre la euforia y la depresión

Cerca de un 25 % de los pacientes con depresión mayor (o dos millones de personas en los Estados Unidos) experimentan también un episodio maníaco, a veces sólo leve. Los pacientes que sufren tanto episodios maníacos como depresivos padecen un trastorno diferente denominado *trastorno bipolar*. La enfermedad afecta por igual a hombres y mujeres, y la edad media de inicio del primer episodio es diez años menor que en el caso de la depresión unipolar (el comienzo generalmente se produce hacia los 20 años en lugar de a los 30).

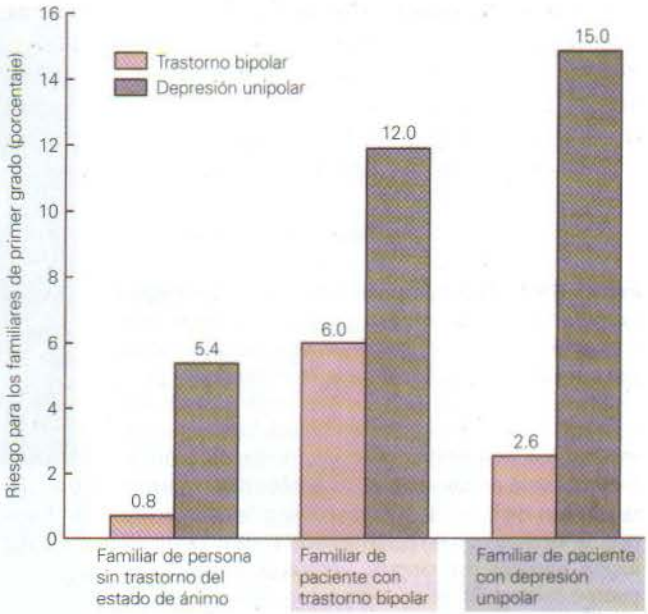


Figura 61-1. La incidencia de depresión bipolar y unipolar es mayor entre los familiares de primer grado de pacientes que presenten cualquiera de estas enfermedades que en la población general. (De Barondes 1993.)

Los episodios de depresión en los trastornos bipolares son similares clínicamente a los del tipo unipolar. Los episodios maníacos se caracterizan por un estado de ánimo exaltado, expansivo o irritable que dura al menos una semana, junto con varios de los siguientes síntomas: hiperactividad, locuacidad (presión del habla), indiscreción social, aumento de la energía y de la libido, fuga de ideas, grandiosidad, tendencia a distraerse, disminución de la necesidad de dormir y despilfarro. En los casos más graves se producen delirios y alucinaciones. La mayoría de los episodios no tienen desencadenante psicosocial conocido.

El trastorno bipolar normalmente es recurrente. Después de un episodio inicial de euforia, hay una probabilidad aproximadamente dos veces superior que en el trastorno unipolar de que se produzcan episodios posteriores de euforia o de depresión. Una de las manifestaciones más sorprendentes de la enfermedad bipolar es que un subconjunto de pacientes (*cicladores rápidos*) puede virar de la depresión a la euforia o viceversa con bastante rapidez, a veces en cuestión de minutos. La depresión tiende a acentuarse con la edad, con recidivas más frecuentes.

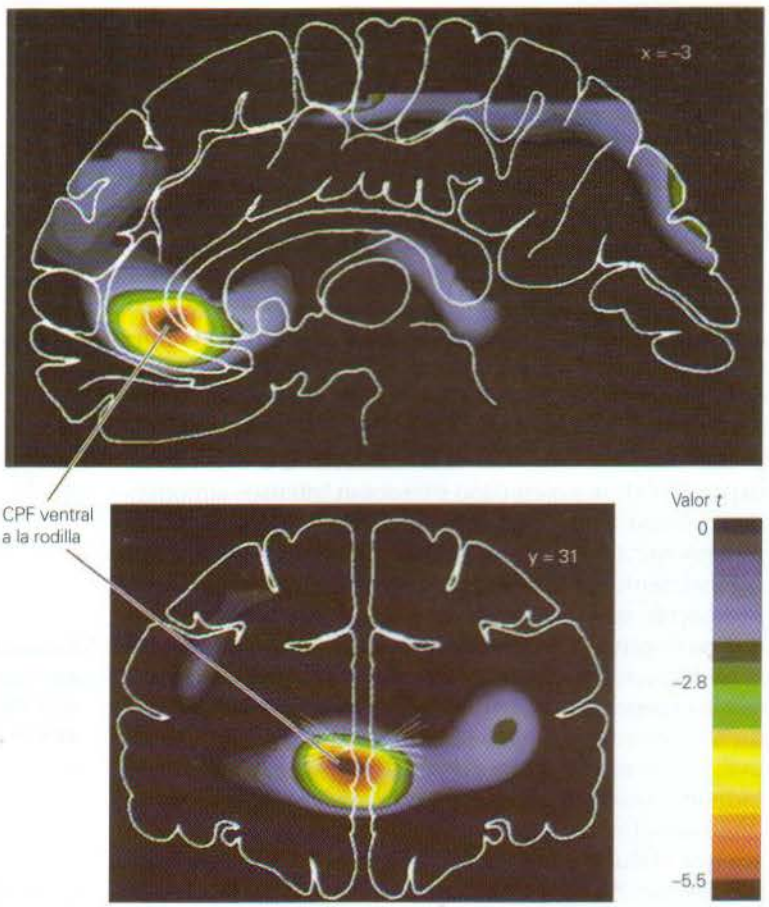


Figura 61-2. Algunos pacientes con enfermedad unipolar y bipolar muestran una alteración funcional en la corteza prefrontal ventral a la rodilla del cuerpo calloso. Durante la fase depresiva de la enfermedad bipolar la actividad está disminuida, mientras que durante la fase maníaca está aumentada. Las dos imágenes muestran una disminución del metabolismo en pacientes con depresión en comparación con los controles. Ambas fases de la enfermedad se localizan en la región agranular de la circunvolución anterior del cíngulo ventral a la rodilla del cuerpo calloso. Anterior, o izquierda, está a la izquierda. (De Drevets y cols., 1997.)

Los trastornos del estado de ánimo tienen una fuerte predisposición genética

Al igual que en la esquizofrenia, los factores genéticos son importantes tanto en el trastorno unipolar como en el bipolar. La tasa de morbilidad de la depresión es moderadamente más alta en familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de los pacientes con enfermedad depresiva que en la población general (Fig. 61-1). La tasa global de concordancia en las parejas de gemelos monocigóticos con depresión bipolar puede alcanzar el 80 %; la tasa en los gemelos dicigóticos es aproximadamente del 10 % (la misma que en el caso de los hermanos).

Seymour Kety, Paul Wender y David Rosenthal extendieron sus estudios acerca de los patrones de la esquizofrenia en las familias de adoptados (Capítulo 60) a los trastornos maniacodepresivos. Observaron que la tasa de trastornos del estado de ánimo entre los progenitores biológicos de los adoptados con enfermedad depresiva o maniacodepresiva era superior a la que presentaban los padres adoptivos (y mayor que la tasa en los progenitores biológicos o adoptivos de adoptados mentalmente sanos). Particularmente sorprendente fue el hallazgo de que la incidencia de suicidio entre los familiares biológicos de los adoptados con enfermedad depresiva era seis veces mayor que entre los familiares biológicos de adoptados normales. Además, la tasa de concordancia de enfermedad afectiva en gemelos monocigóticos criados separadamente es del 40 al 60 %, similar a la concordancia que presentan los que se crían juntos.

Esta tasa de concordancia para la depresión unipolar y bipolar en las parejas de gemelos monocigóticos indica que, como en el caso de la esquizofrenia, la depresión mayor es poligénica. Probablemente están implicados varios genes, y cada uno de ellos hace una pequeña contribución. Es probable que los factores no genéticos sean también importantes a la hora de determinar si un trastorno afectivo se manifiesta. Su importancia se refleja en dos importantes tendencias seculares en la depresión en los últimos 50 años. Desde 1940 la edad de comienzo ha ido disminuyendo (28 años en lugar de 35), y la incidencia de depresión en las familias de los pacientes ha aumentado. Pudiera ser que las personas vulnerables a padecer una depresión tengan en la actualidad más probabilidades de caer en ella que hace medio siglo, debido al aumento de las situaciones de estrés de la vida cotidiana de nuestros días. Además puede haber una anticipación genética.

Los análisis de ligamiento genéticos (Véase el Capítulo 3) han identificado varios loci que podrían contribuir a la enfermedad afectiva. Aunque no se han identificado aún genes

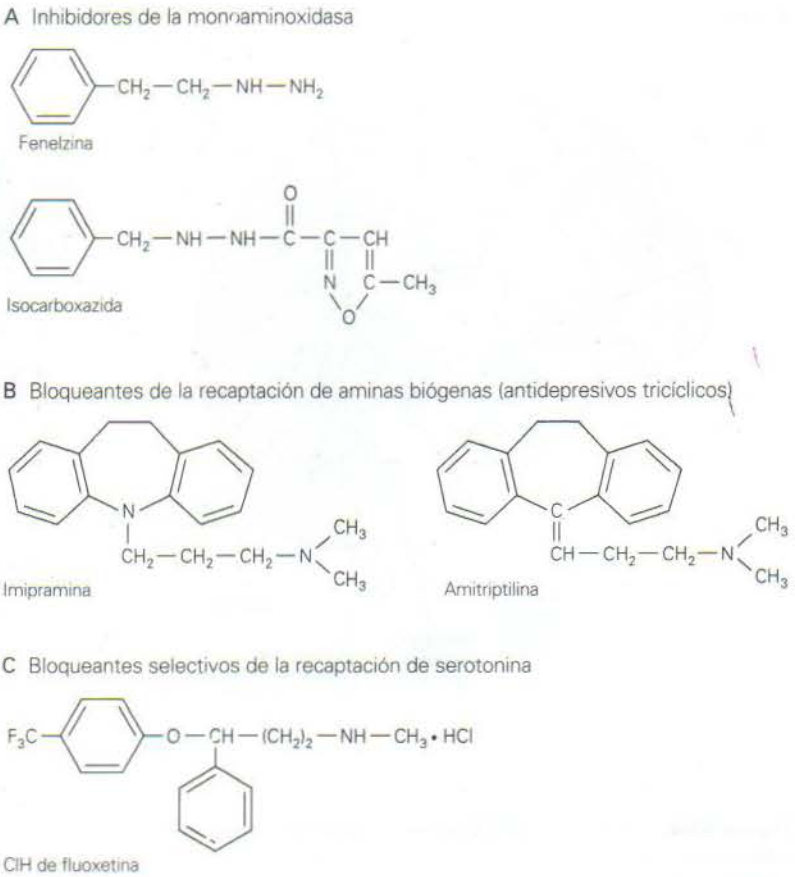


Figura 61-3. Tres tipos de antidepresivos.

A. Los inhibidores de la monoaminoxidasa de utilidad clínica son diversos desde el punto de vista químico. Se cree que estos fármacos actúan disminuyendo la degradación de las aminas biógenas en el cerebro, permitiendo por tanto que haya más neurotransmisor disponible para su liberación en la sinapsis aminérgica y prolongando la acción de los transmisores aminérgicos. Los efectos antidepresivos de los fármacos tardan varias semanas en desarrollarse plenamente.

B. Los antidepresivos tricíclicos (véase la Fig. 61-6) tienen efectos inmediatos y a largo plazo. El bloqueo de la recaptación de aminas biógenas de la sinapsis se hace pronto patente después de la administración. La acción terapéutica de los antidepresivos generalmente comienza 4 días a 3 semanas después del inicio del tratamiento farmacológico.

C. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son los antidepresivos mejor tolerados.

específicos, existe un locus en el cromosoma 18 (18q22-23) respecto a cuyo papel se dispone de pruebas de peso.

Las depresiones unipolar y bipolar con carácter familiar pueden reflejar una anomalía en el funcionamiento de la región de la corteza frontal ventral a la rodilla del cuerpo calloso

Los estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) y de resonancia magnética funcional (RMf) han definido recientemente una posible alteración anatómica en la corteza prefrontal ventral a la rodilla del cuerpo calloso, que está alterada en los casos de depresión unipolar y bipolar familiares. Durante la fase depresiva de la enfermedad, la actividad en esta región está disminuida en pacientes que tienen una depresión unipolar o bipolar. Esta disminución parece explicarse en gran parte por la reducción del volumen (aproximadamente en un 45 %) de la sustancia gris de esta parte de la corteza frontal. Por el contrario, en pacientes con enfermedad bipolar esta región muestra un aumento en la actividad durante la fase maníaca de la enfermedad.

Este hallazgo es interesante porque otros estudios clínicos, así como estudios con animales de experimentación han demostrado que la región de la corteza prefrontal ventral a la rodilla es importante para los estados de ánimo (Fig. 61-2). Esta región de la corteza prefrontal tiene extensas conexiones con otras regiones que participan en la conducta emocional, como el núcleo amigdalino, el hipotálamo lateral, el núcleo accumbens y los sistemas noradrenérgico, serotoninérgico y dopaminérgico del tronco encefálico (Capítulo 50). Las personas que presentan una lesión en esta área tienen dificultades para experimentar emociones y muestran respuestas autónomas anómalas a los estímulos que despiertan emociones. Además, las lesiones en esta región afectan gravemente a la capacidad para razonar y tomar decisiones inteligentes y racionales. Por el contrario, Antonio Damasio y colaboradores han observado que pequeñas lesiones irritativas en esta región pueden causar reacciones de ira y conductas agresivas.

Los trastornos depresivos unipolares y maniacodepresivos pueden ser tratados de manera eficaz

Se dispone de cuatro tratamientos eficaces para las enfermedades unipolar y bipolar: tratamiento electroconvulsivo (TEC), antidepresivos, litio y antiepilépticos. De ellos, el TEC es el que se ha utilizado durante un período de tiempo más prolongado, unos 50 años. Aunque los

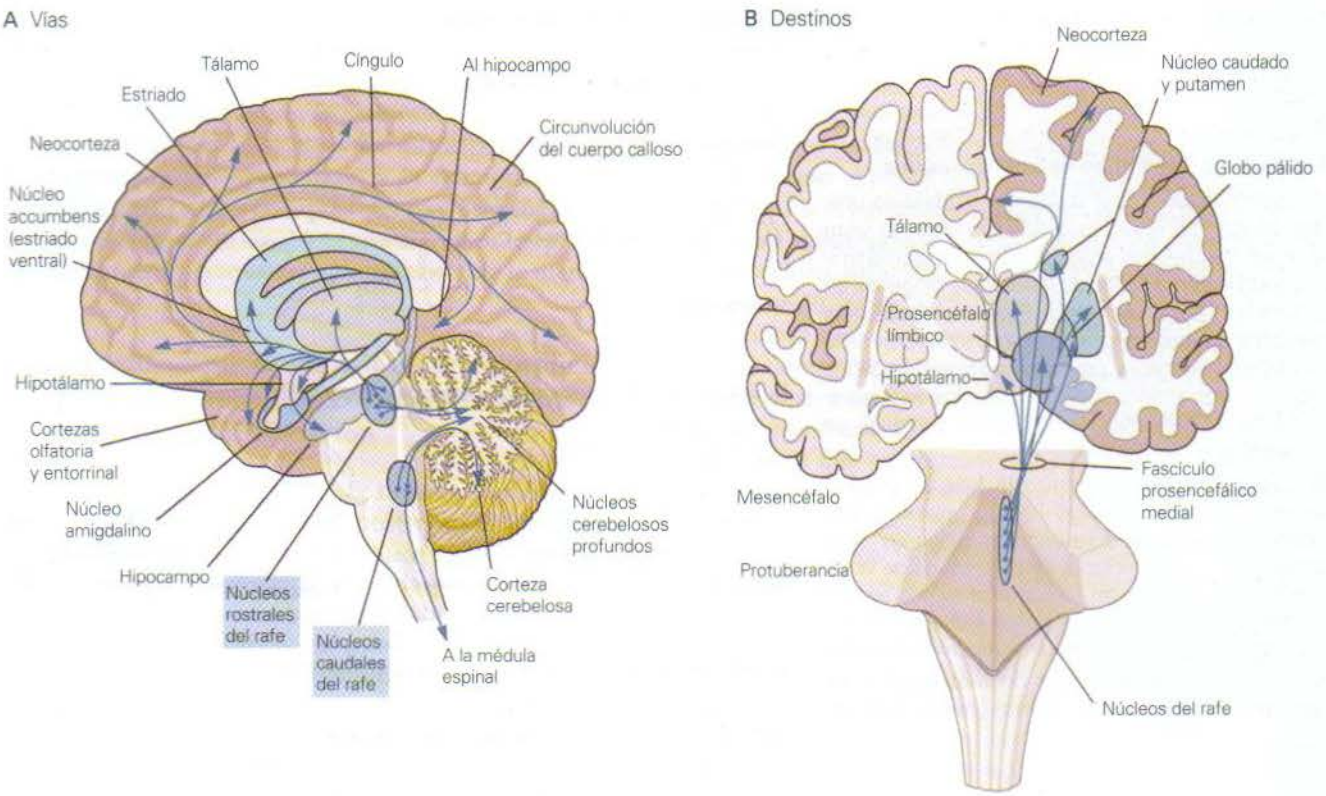


Figura 61-4. Las principales vías serotoninérgicas se originan en los núcleos del rafe. (Adaptado de Heimer, 1995.)

A. Visión lateral del encéfalo que muestra que los núcleos del rafe forman un conjunto bastante continuo de grupos de células cercanas a la línea media por todo el tronco encefálico. Para mayor claridad, se muestran aquí en grupos rostrales y caudales diferenciados. Los núcleos rostrales del rafe se proyectan a un gran número de estructuras del prosencéfalo (las fibras que se proyectan lateralmente a través de las cápsulas interna y externa a la neocorteza no se muestran aquí).

B. Esta visión coronal del encéfalo muestra algunos de los principales destinos de las neuronas de los núcleos serotoninérgicos del rafe.

antidepresivos son generalmente el tratamiento de primera opción en la depresión mayor, el TEC resulta muy eficaz. Produce una remisión completa o una mejoría significativa en aproximadamente el 85 % de los pacientes con depresión mayor bien definida.

El factor terapéutico crítico en el TEC es la inducción de una crisis epiléptica generalizada. Puesto que el componente motor de la crisis convulsiva no es necesario para los resultados terapéuticos, el TEC moderno se administra siempre con anestesia, con relajación muscular completa. Por término medio, son suficientes entre seis a ocho tratamientos con un intervalo de dos días entre cada uno durante un período de 2 a 4 semanas para conseguir la remisión completa de los síntomas. Como podría predecirse a partir de lo que sabemos de la actividad epiléptica (Capítulo 46), el TEC causa muchas alteraciones transitorias en las funciones cerebrales. Aunque se desconoce el mecanismo terapéutico del TEC, puede estar relacionado con cambios en la sensibilidad de los receptores aminérgicos, como veremos más adelante.

Los grupos antidepresivos más utilizados pertenecen a cuatro grupos principales:

1. *Inhibidores de la monoaminoxidasa*, como la fenelzina (Fig. 61-3A). Fueron los primeros antidepresivos eficaces utilizados en clínica, aunque en la actualidad se usan poco.
2. *Compuestos tricíclicos*, o inhibidores generales de la recaptación de aminas biógenas, como la imipramina. Se denominan así por su estructura molecular de tres anillos (Fig. 61-3B). Estos compuestos inhiben la recaptación tanto de la serotonina como de la noradrenalina y son probablemente los fármacos más eficaces para los pacientes que están *gravemente* deprimidos.
3. *Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina*, como la fluoxetina (Prozac) (Fig. 61-3C), la paroxetina (Paxil) y la sertralina (Zoloft). Son los antidepresivos más utilizados, y actúan inhibiendo selectivamente la captación de serotonina. Se utilizan sobre todo en pacientes que están sólo moderadamente deprimidos. Después de los antidepresivos tricíclicos, son los compuestos más utilizados en pacientes muy enfermos.

Cuadro 61-1. Receptores de serotonina

Receptores	Familia del gen
Receptores ligados a sistemas de segundos mensajeros	Superfamilia de receptores con siete regiones transmembranosas acopladas a proteínas G
5-HT_{1A} ligados a inhibición de la adenilciclasa	
5-HT_{1B} ligados a inhibición de la adenilciclasa	
5-HT_{1D} ligados a inhibición de la adenilciclasa	
5-HT_{1E} ligados a inhibición de la adenilciclasa	
5-HT_{1F} ligados a inhibición de la adenilciclasa	
5-HT_{2A} ligados a la fosfolipasa y al recambio de PI	
5-HT_{2B} ligados a la fosfolipasa y al recambio de PI	
5-HT_{2C} ligados a la fosfolipasa y al recambio de PI	
5-HT_{4} ligados a la estimulación de la adenilciclasa	
5-HT_{5} de unión desconocida	
5-HT_{6} ligados a la estimulación de la adenilciclasa	
5-HT_{7} ligados a la estimulación de la adenilciclasa	
Receptores ligados a un canal iónico	Superfamilia de canales iónicos regulados por ligando
5-HT_{3}	

5HT= 5-hidroxitriptamina (serotonina); PI= fosfatidilinosítido.

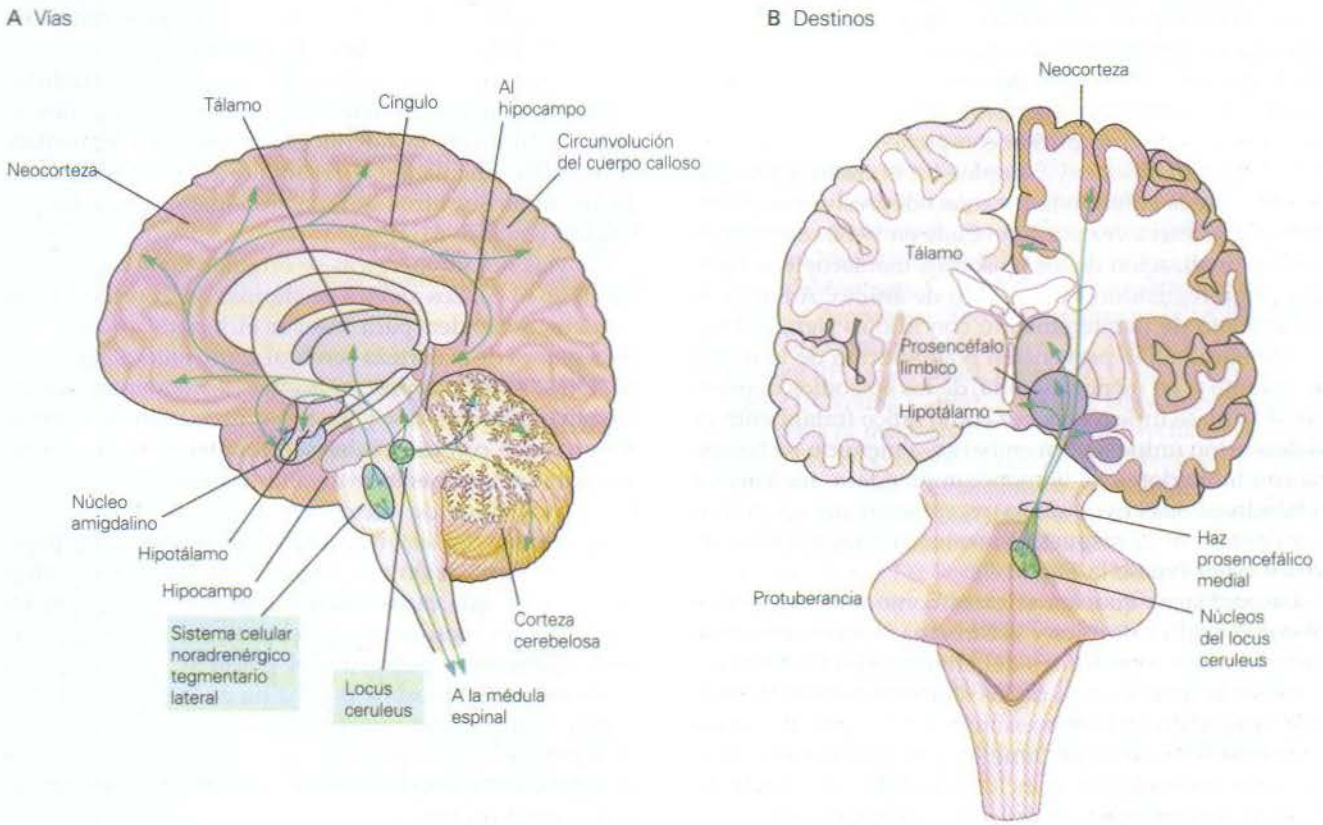


Figura 61-5. Las vías noradrenérgicas nacen en el locus ceruleus. (Adaptado de Heimer, 1995.)

A. Una vista lateral sagital y media muestra el trayecto de las principales vías noradrenérgicas desde el locus ceruleus y el techo del tronco encefálico lateral. El locus ceruleus pigmentado, localizado inmediatamente por debajo del suelo del cuarto ventrículo en la protuberancia rostrolateral, es el núcleo noradrenérgico mejor conocido del encéfalo. Sus proyecciones alcanzan a muchas zonas en el prosencéfalo, el cerebelo y la médula espinal. Las neuronas noradrenérgicas en el techo del tronco del encéfalo lateral inervan varias estructuras en el prosencéfalo basal, entre ellos el hipotálamo y el cuerpo amigdaloide.

B. Una sección coronal muestra los principales destinos de las neuronas del locus ceruleus. (Adaptado de Heimer, 1995.)

Cuadro 61-2. Receptores noradrenérgicos ligados a sistemas de segundos mensajeros

Tipo	Sistema de segundo mensajero	Localización
β_1	Ligado a la estimulación de la adenilciclasa	Corteza cerebral, cerebelo
β_2	Ligado a la estimulación de la adenilciclasa	Corteza cerebral, cerebelo
α_1	Ligado a la fosfolipasa C, PI, PKC, DAG, Ca^{2+} en los tejidos periféricos	Encéfalo, vasos sanguíneos, bazo
α_2	Ligado a la inhibición de la adenilciclasa	Terminaciones nerviosas presinápticas por todo el encéfalo

PI = fosfatidilinosítido; PKC = proteincinasa C; DAG = diacilglicerol.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos producen una remisión o mejoría significativa en un 70 % de los pacientes con depresión mayor. Cuando se administran las dosis óptimas, el porcentaje de éxitos con los tricíclicos y con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina puede llegar al 85 %, casi tan eficaz como el TEC. Los pacientes con depresión bipolar ocasionalmente presentan un episodio maníaco durante el tratamiento con cualquiera de los tipos de antidepresivos. Aunque algunos pacientes con enfermedad bipolar comienzan a mejorar de manera inmediata, en general hay un intervalo de 1-3 semanas antes de que los síntomas de depresión empiecen a remitir, siendo habitualmente necesario que transcurran de 4 a 6 semanas para una respuesta completa.

Las sales de litio, cuyo empleo en el tratamiento psiquiátrico de la enfermedad maniacodepresiva fue publicado por primera vez por John Cade en 1949, son eficaces para la finalización de los episodios maníacos y se utilizan como reguladores del estado de ánimo. Además, el tratamiento de mantenimiento con litio es significativamente eficaz en la prevención o atenuación de la manía recurrente y, en menor medida, de los episodios depresivos. El litio se utiliza rara vez como único tratamiento de la depresión unipolar. Sin embargo, a menudo, se combina con inhibidores de la monoaminoxidasa, tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para potenciar la respuestas a estos antidepresivos convencionales (véase la Fig. 61-9).

Los fármacos que son eficaces como anticonvulsivos (como el ácido valproico y la carbamazepina) también se utilizan como reguladores del ánimo y son bastante eficaces en la disminución de los síntomas psicóticos en la manía aguda o en la depresión grave. Los antipsicóticos (Capítulo 60) se utilizan también a menudo en combinación con los tricíclicos, e incluso con TEC cuando la depresión se acompaña de delirios y alucinaciones.

Los fármacos eficaces en la depresión actúan en las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas

Los fármacos eficaces en el tratamiento de la depresión actúan principalmente sobre los sistemas serotoninérgicos y noradrenérgicos del cerebro (Capítulo 45). Las pruebas son particularmente importantes en el caso de la serotonina; todos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han resultado eficaces en el tratamiento de la depresión. La acción de estos fármacos, pues, da las primeras pistas acerca de la base neuroquímica de los trastornos depresivos. Las principales vías serotoninérgicas tienen su origen en los núcleos del rafe en el tronco encefálico (Fig. 61-4). Las células de las partes rostrales de estos núcleos se proyectan al prosencéfalo; neuronas serotoninérgicas individuales se proyectan a cientos de células diana a través de una distribución amplia y difusa. (Las células de la parte caudal de núcleo del rafe se proyectan a la médula espinal.)

Los receptores serotoninérgicos se clasifican tradicionalmente al menos en siete tipos principales. Algunos de ellos disminuyen la adenilciclasa, otros la aumentan, otros están vinculados al recambio del fosfatidilinosítido, mientras que otros son canales iónicos regulados por lingado (Cuadro 61-1).

Las vías noradrenérgicas se originan en el locus ceruleus (Fig. 61-5). Los axones de algunas neuronas del locus ceruleus ascienden para inervar el hipotálamo y todas las regiones de la corteza cerebral, entre ellas el hipocampo. Otras neuronas poseen axones descendentes que alcanzan el asta anterior y posterior de la médula espinal. Al igual que con las células serotoninérgicas, las neuronas noradrenérgicas inervan amplias zonas y actúan sobre varios tipos de receptores (Cuadro 61-2). Ciertos componentes del sistema noradrenérgico parecen participar en la excitación y el miedo (Capítulo 50), mientras que se cree que otros están implicados, junto con los componentes mesolímbicos del sistema dopaminérgico, en la motivación positiva y el placer (Capítulo 51). La ansiedad generalizada y la pérdida de la capacidad para experimentar placer características de la melancolía y de la depresión atípica podrían, por tanto, relacionarse con la regulación anómala de estos dos componentes del sistema noradrenérgico.

Una alteración de la transmisión de las aminas biógenas puede contribuir a los trastornos del estado de ánimo

La noradrenalina se sintetiza a partir de la tirosina, y la serotonina a partir del triptófano (Capítulo 15). Los

Cuadro 61-3. Efectos de la administración a largo plazo de antidepresivos sobre el sistema serotoninérgico

Tratamiento antidepresivo	Respuesta de los autorreceptores 5-HT_{1A} somato-dendríticos	Función de los autorreceptores 5-HT terminales	Función de los receptores α2 adrenérgicos	Respuesta de los receptores postsinápticos	Transmisión neta de serotonina a los receptores 5-HT
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Disminuida	Disminuida	NC	NC	Aumentada
Inhibidores de la monoaminoxidasa	Disminuida	NC	?	NC o disminuida	Aumentada
Agonistas de los receptores 5-HT_{1A}	Disminuida	NC	ND	NC	Aumentada
Antidepresivos Tricíclicos	NC	NC	ND	Aumentada	Aumentada
Choques electroconvulsivos	NC	NC	NC	Aumentada	Aumentada

Tomada de Blier y deMontigny 1994; NC = sin cambios; ND = sin datos; 5-HT = 5-hidroxitriptamina (serotonina).

transmisores se almacenan en las vesículas sinápticas y se liberan a la hendidura sináptica por medio de la exocitosis cuando la neurona descarga un potencial de acción. Tanto la noradrenalina como la serotonina interaccionan con los receptores postsinápticos, y esta actividad está limitada por la recaptación activa por las terminales presinápticas, y también por las células de la glía, del transmisor liberado. Dentro de las terminaciones presinápticas los transmisores se almacenan de nuevo en las vesículas o se catabolizan principalmente por la enzima mitocondrial monoaminoxidasa.

Hasta hace poco existía un punto de vista de consenso —expresado inicialmente por la *hipótesis de las catecolaminas* y después por la *hipótesis de las aminas biógenas*— de que la depresión representaba una disponibilidad menor de noradrenalina, serotonina, o ambas. La manía se atribuía a la hiperactividad de los sistemas noradrenérgicos. Esta hipótesis derivaba de los estudios sobre los efectos de diversos fármacos sobre los sistemas serotoninérgico y noradrenérgicos cerebrales. La idea procedía originalmente de la observación, realizada en 1950, de que la reserpina, un alcaloide de la Rauwolfia utilizado ampliamente en el tratamiento de la hipertensión en aquella época, desencadenaba síndromes depresivos en un 15 % de los pacientes tratados. La reserpina también producía un síndrome semejante al depresivo, con retardo psicomotor y sedación, en los animales. Bernard Brodie y sus colaboradores observaron que la reserpina provocaba una disminución en el cerebro tanto de serotonina como de noradrenalina (y también de dopamina) por la inhibición de la captación del transmisor por las vesículas sinápticas en la célula presináptica, manteniendo de este modo el transmisor en el citoplasma, donde sufre la degradación por la monoaminoxidasa (Fig. 61-6).

Posteriormente se comprobó que los inhibidores de la monoaminoxidasa, como la isoniazida, eran antidepresivos eficaces. La isoniazida se desarrolló inicialmente en la década de los años cincuenta para el tratamiento de la tuberculosis. En el curso de los ensayos clínicos se observó que algunos pacientes que tenían depresión además de la tuberculosis experimentaban una mejoría de su estado de ánimo cuando se les trataba con este fármaco. Se procedió entonces a probar la isoniazida en pacientes con depresión que no tenían tuberculosis y se admitió que era eficaz. Los inhibidores de la monoaminoxidasa aumentan la concentración de serotonina y de noradrenalina en el cerebro al disminuir la degradación de estos transmisores por la monoaminoxidasa. En los animales de experimentación los inhibidores de la monoaminoxidasa previenen los efectos sedantes de la reserpina sobre el comportamiento, así como la degradación de las monoaminas citoplásmicas.

El descubrimiento del segundo grupo de antidepresivos eficaces, los tricíclicos, apoyó este planteamiento de que los inhibidores de la monoaminoxidasa actúan terapéuticamente aumentando la disponibilidad de serotonina y aminas biógenas. Estos fármacos *bloquean* la recaptación activa de serotonina y de noradrenalina por las neuronas presinápticas, prolongando la acción de estos transmisores en la hendidura sináptica (véase la Fig. 61-6). Por último, el tercer grupo de compuestos que se mostraron eficaces en la depresión, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, afectan *sólo* a la serotonina y no a la noradrenalina. Por tanto, los tres grupos principales de antidepresivos potencian la transmisión sináptica de serotonina inhibiendo la recaptación del transmisor o su degradación (Cuadro 61-3). Incluso el choque electroconvulsivo aumenta la transmisión serotoninérgica (Cuadro 61-3). Lo hace incrementando la

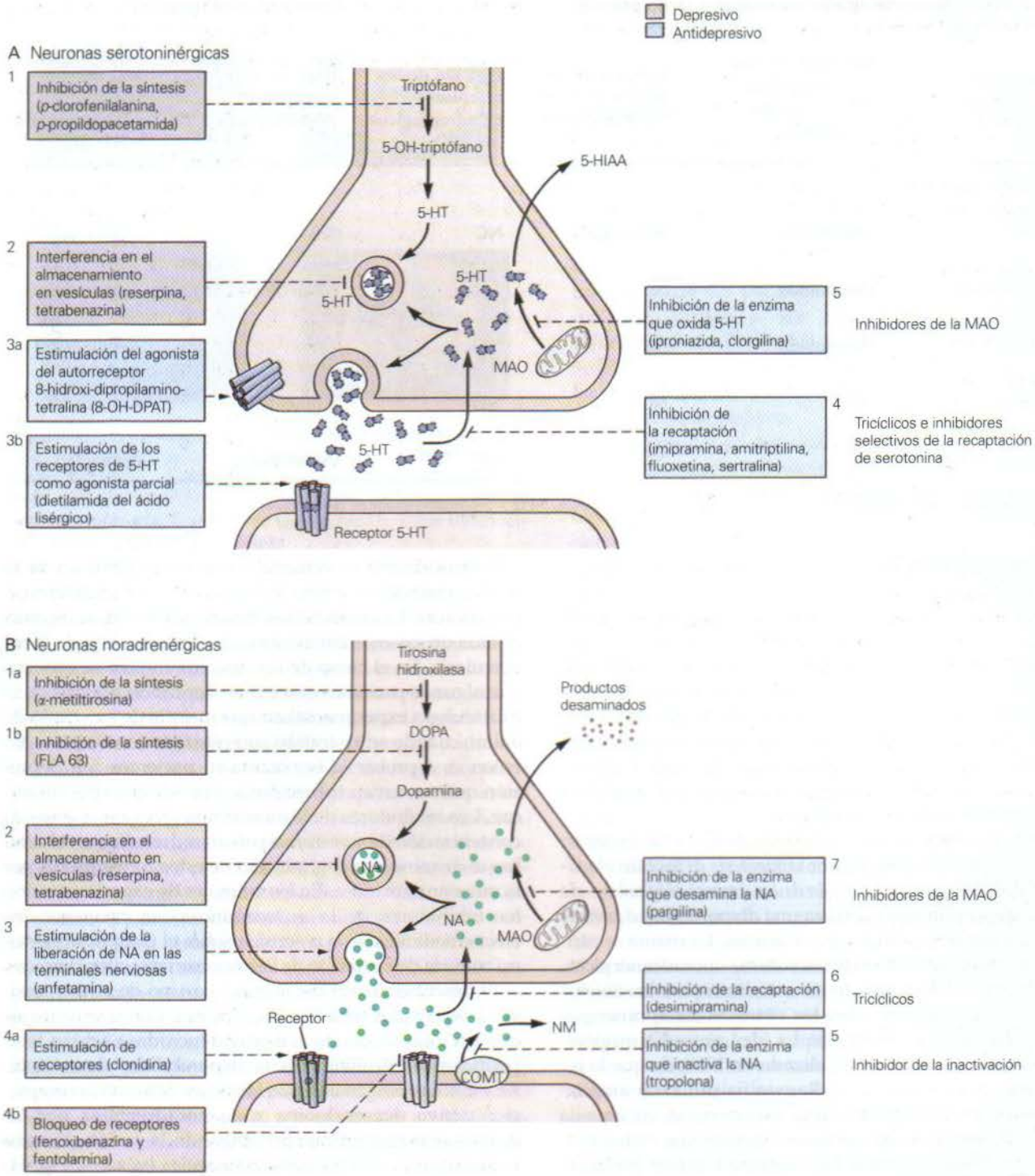

Depresivo
Antidepresivo
A Neuronas serotoninérgicas
1
Inhibición de la síntesis (p-clorofenilalanina, p-propildopacetamida)
Triptófano
5-OH-triptófano
5-HIAA
5-HT
2
Interferencia en el almacenamiento en vesículas (reserpina, tetrabenazina)
5-HT
5-HT
5
Inhibición de la enzima que oxida 5-HT (iproniazida, clorgilina)
Inhibidores de la MAO
3a
Estimulación del agonista del autorreceptor 8-hidroxi-dipropilamino-tetralina (8-OH-DPAT)
MAO
4
Inhibición de la recaptación (imipramina, amitriptilina, fluoxetina, sertralina)
Tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
3b
Estimulación de los receptores de 5-HT como agonista parcial (dietilamida del ácido lisérgico)
5-HT
Receptor 5-HT
B Neuronas noradrenérgicas
1a
Inhibición de la síntesis (α-metiltirosina)
Tirosina hidroxilasa
Productos desaminados
1b
Inhibición de la síntesis (FLA 63)
DOPA
Dopamina
2
Interferencia en el almacenamiento en vesículas (reserpina, tetrabenazina)
NA
7
Inhibición de la enzima que desamina la NA (pargilina)
Inhibidores de la MAO
NA
3
Estimulación de la liberación de NA en las terminales nerviosas (anfetamina)
MAO
6
Inhibición de la recaptación (desimipramina)
Tricíclicos
Receptor
NM
4a
Estimulación de receptores (clonidina)
5
Inhibición de la enzima que inactiva la NA (tropolona)
Inhibidor de la inactivación
COMT
4b
Bloqueo de receptores (fenoxibenazina y fentolamina)

Figura 61-6 (Página contigua). Acción de los antidepresivos y de otros fármacos en las sinapsis serotoninérgica y noradrenérgica.

A. Los antidepresivos y otros fármacos tienen cinco lugares posibles de acción en las sinapsis serotoninérgicas.

1. Síntesis enzimática. Tanto la *p*-clorofenilalanina como la *p*-propildopacetamida pueden inhibir de manera eficaz la enzima triptófano hidroxilasa, que convierte el triptófano en 5-OH-triptófano, el precursor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

2. Almacenamiento. La reserpina y la tetrabenazina interfieren en el mecanismo de recaptación-almacenamiento de los gránulos de aminas, causando una notable reducción de serotonina.

3. Interacciones con los receptores. Se encuadran en dos categorías. **a.** El autorreceptor 8-hidroxi-dipropilamino-tetralina (8-OH-DPAT) es un agonista del autorreceptor 5-HT. **b.** La dietilamida del ácido lisérgico (LSD) actúa como agonista parcial en los receptores serotoninérgicos postsinápticos en el sistema nervioso central. Cierto número de los compuestos específicos son candidatos a actuar como bloqueantes de los receptores en varias sinapsis serotoninérgicas.

4. Recaptación. Los tricíclicos con un nitrógeno terciario, como la imipramina y la amitriptilina, inhiben la recaptación de serotonina en la terminal presináptica y por tanto aumentan la eficacia de la transmisión. La fluoxetina y la sertralina son incluso inhibidores más selectivos de la recaptación de serotonina.

5. Degradación por la monoaminoxidasa (**MAO**). La iproniazida y la clorgilina son eficaces inhibidores de la MAO, que se localiza en la membrana externa de la mitocondria y puede degradar la serotonina presente en estado libre dentro de la terminal presináptica. **5-HIAA** = 5-hidroxiindolacético.

B. Los antidepresivos y otros fármacos tienen siete posibles lugares de acción en la sinapsis noradrenérgica.

1. Síntesis enzimática. **a.** El inhibidor competitivo α-metiltirosina bloquea la reacción catalizada por la tirosina hidroxilasa. **b.** Un derivado del ditiocarbamato, FLA 63, bloquea la reacción catalizada por la dopamina β-hidroxilasa, que convierte la DOPA en dopamina.

2. Almacenamiento. La reserpina y la tetrabenazina interfieren en el mecanismo de recaptación-almacenamiento de los gránulos de aminas. La disminución de noradrenalina (**NA**) por la reserpina es duradera y los gránulos de almacenamiento están dañados irreversiblemente, causando una reducción permanente de la NA disponible para la transmisión de la liberación. La tetrabenazina también interfiere en la recaptación por los gránulos de la NA libre en el citoplasma.

3. Liberación. Las anfetaminas parecen aumentar la liberación neta de NA, muy probablemente por su capacidad para bloquear la recaptación.

4. Interacción con los receptores. **a.** La clonidina en un agonista muy potente de los receptores α. **b.** La fenoxibenzamina y la fentolamina son bloqueantes eficaces de los receptores α. Los experimentos recientes han indicado que estos fármacos también tienen un lugar de acción presináptico.

5. Degradación por la COMT. La tropolona inhibe la COMT, que inactiva la NA. Se cree que la COMT está localizada fuera de la neurona postsináptica.

6. Recaptación. El tricíclico desimipramina es un potente inhibidor de la recaptación de NA en la terminación presináptica. Como resultado de ello, la NA permanece en la sinapsis más tiempo y tiene mayor efecto postsináptico.

7. Degradación por la monoaminoxidasa (MAO). La pargilina es un inhibidor eficaz de la MAO, que parece está localizada en la membrana externa de la mitocondria y que puede degradar la NA presente en estado libre dentro de la terminal presináptica. La normetanefrina (**NM**) se forma por la acción de la enzima catecol-*O*-metiltransferasa (**COMT**) sobre la NA.

sensibilidad de los receptores 5-HT_{1A} en el hipocampo y aumentando el número de receptores 5-HT_{2A}.

La notable eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina sobre la depresión proporciona la prueba más convincente de que la potenciación de la transmisión serotoninérgica subyace a la respuesta a algunos tratamientos antidepresivos. No obstante, la hipótesis de las aminas biógenas no consigue explicar un número importante de fenómenos clínicos. En particular, no explica por qué la respuesta clínica a todos los antidepresivos es tan lenta después de la administración de los fármacos, cuando tanto los tricíclicos como los inhibidores de la recaptación de serotonina bloquean rápidamente los sistemas de recaptación de gran afinidad. Este bloqueo es mucho más rápido que la respuesta clínica. Si la respuesta clínica es el resultado del aumento de la transmisión sináptica serotoninérgica, ¿qué es lo que explica el retraso en la respuesta? Además, los tricíclicos difieren ampliamente en cuanto a sus capacidades relativas para bloquear la recaptación de serotonina o de noradrenalina, aunque su eficacia clínica en los pacientes con depresión es aproximadamente la misma. Finalmente, en algunos enfermos con depresión el comienzo del proceso se asocia no a una disminución sino a un *aumento* en el nivel de noradrenalina en el líquido cefalorraquídeo y en el plasma, disminuyendo a un nivel normal después del tratamiento.

Están apareciendo algunos indicios que pueden ayudar a resolver estas cuestiones. Por ejemplo, en la actualidad está claro que los antidepresivos afectan a otros procesos diferentes de la recaptación y acumulación de serotonina. Además de sus rápidos efectos bioquímicos sobre la recaptación, tanto los inhibidores de la monoaminoxidasa como los antidepresivos tricíclicos producen un aumento diferido pero persistente de la sensibilidad de los receptores de serotonina. Por el contrario, los inhibidores de la recaptación de serotonina inducen una disminución diferida de la sensibilidad de los autorreceptores inhibidores 5HT_{1A} y 5HT_{1B} presentes en muchas células serotoninérgicas, lo que incrementa la liberación de serotonina. Ambas acciones implican un lento aumento de la eficacia de la transmisión serotoninérgica.

Con estos hallazgos, ¿dónde se queda la hipótesis de las aminas biógenas? Ya no es válido el planteamiento reduccionista inicial de la hipótesis de las aminas biógenas, que defendía que la disminución de éstas conducía a la depresión y su aumento a la manía. Probablemente no hay una relación simple entre las aminas biógenas y la depresión. Si existe alguna, lo que es probable, se complica por tres factores.

En primer lugar, los subtipos de depresión mayor no son probablemente trastornos únicos, sino un grupo de trastornos con diversas alteraciones subyacentes. En segundo lugar, las alteraciones de uno de los diversos sistemas de transmisores pueden desembocar en una depresión. Por último, los diversos sistemas reguladores del cerebro —el serotoninérgico, el dopaminérgico y el

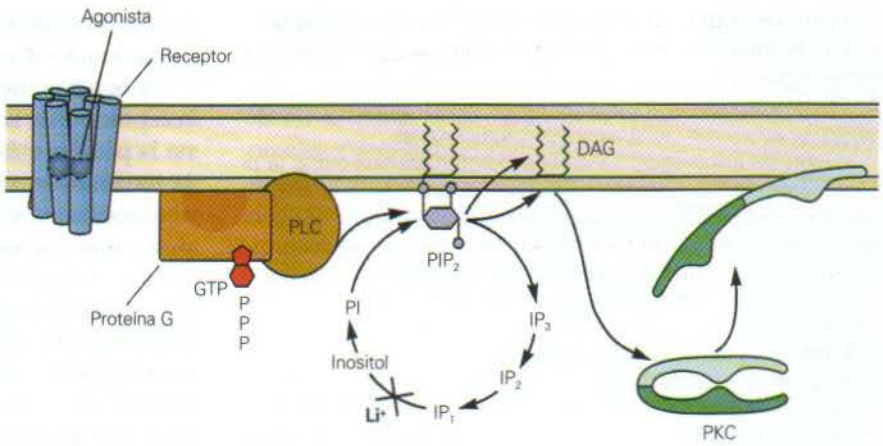


Figura 61-7. El mecanismo exacto por el que el litio, que se utiliza en el tratamiento de la depresión bipolar, ejerce su acción es desconocido. Sin embargo, se ha demostrado que el litio afecta al sistema de segundo mensajero fosfoinosítido. Muchos receptores sinápticos actúan a través de la proteína G para mediar en la conversión de difosfato de fosfoinositol (**PIP_2**), una membrana lipídica, en diacilglicerol (**DAG**) y trifosfato de inositol (**IP_3**). IP_3 se rompe posteriormente en fosfato de inositol (**IP**), que se convierte entonces en inositol libre por la acción de la enzima inositol-1-fosfatasa. El litio bloquea esta enzima y por tanto disminuye la respuesta de estas neuronas, haciendo que se acumule IP_3 en el citoplasma. Las funciones de IP_3 y de la proteincinasa C se analizan en el Capítulo 13.

adrenérgico— no funcionan de manera independiente sino que interaccionan a varios niveles. Específicamente, la distribución del sistema serotoninérgico se superpone e interacciona con el sistema noradrenérgico. Además, en las mismas neuronas coexisten receptores de las dos aminas, y hay una influencia mutua entre los segundos mensajeros activados por estos transmisores. La administración a largo plazo de antidepresivos no logra regular a la baja los receptores β-adrenérgicos cuando los sistemas serotoninérgicos han sido eliminados de manera experimental.

Además, los antidepresivos actúan sobre los sistemas colinérgico y GABAérgico. Las neuronas colinérgicas excitan las células noradrenérgicas del locus ceruleus a través de los receptores muscarínicos, mientras que los agonistas colinérgicos pueden inducir depresión. Los pacientes con antecedentes de depresión tienden a tener una respuesta excesiva a los agonistas colinérgicos, incluso cuando su estado de ánimo es normal.

Puesto que la mayoría de los receptores serotoninérgicos y adrenérgicos actúan sobre las vías de los segundos mensajeros —activando o inhibiendo la adenilciclasa o estimulando el metabolismo del fosfoinosítido— quizá no resulta sorprendente que se estén desarrollando en la actualidad fármacos que actúan directamente sobre estas vías. Por ejemplo, las sales de litio, que son muy eficaces en el trastorno bipolar, bloquean la enzima inositol-1-fosfatasa, que vuelve a reciclar el inositol trifosfato a inositol. Esto provoca una acumulación de inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3), del que se sabe que es activo en la regulación de los niveles de Ca^{2+} intracelular. Se piensa que la inhibición de esta enzima reduce la respuesta de aquellas neuronas con los receptores de transmisores ligados a la vía del IP_3 (Fig. 61-7). Este podría ser el modo por el que el litio ejerce su acción terapéutica, quizá amortiguando la excesiva actividad neuronal que se produce en la manía.

La depresión unipolar puede implicar alteraciones de la función neuroendocrina

Como apuntó inicialmente Edward Sachar, la depresión se asocia con signos clínicos de alteración hipotalámica. La alteración hipotalámica mejor comprendida en la depresión grave es neuroendocrina, y se manifiesta en una secreción excesiva de corticotropina (ACTH) por la hipófisis, induciendo una secreción excesiva de cortisol por la corteza suprarrenal. La hipersecreción de ACTH es tan importante que en algunos pacientes con depresión se puede detectar el agrandamiento de la glándula suprarrenal en la tomografía computarizada.

En las personas normales la secreción de cortisol sigue un ritmo circadiano; la secreción alcanza un pico máximo a las 8:00 de la mañana y es relativamente menor durante la tarde y de madrugada. Este ritmo circadiano está alterado en la mitad de los pacientes con depresión, que excretan cantidades excesivas de cortisol a lo largo de todo del día (Fig. 61-8). Esta alteración no es dependiente del estrés y no se encuentra en otros trastornos psiquiátricos. La secreción de cortisol se normaliza con la recuperación de la depresión.

Philip Gold y sus colaboradores advirtieron que el aumento de la secreción de cortisol es el resultado de la hipersecreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) del hipotálamo, y que los niveles de CRH se correlacionan de forma positiva con la depresión. La liberación de CRH es estimulada por la noradrenalina y la acetilcolina, y genera ansiedad en los animales de experimentación. Por tanto, Gold y colaboradores han sugerido que la CRH y el sistema noradrenérgico se puede reforzar entre sí.

La hipersecreción de cortisol es a veces resistente a la supresión por retroacción ejercida por la dexametasona, un potente esteroide sintético que deprime la secreción

de corticotropina. La *prueba de supresión de dexametasona* se ha utilizado para el diagnóstico de la depresión porque al menos en el 40 % de los pacientes diagnosticados de manera rigurosa de depresión, la hipersecreción de cortisol es resistente a la supresión con dexametasona. No obstante, la prueba no es específica; la supresión con dexametasona es también anómala en pacientes que presentan demencia, anorexia nerviosa, bulimia, abstinencia de alcohol o adelgazamiento.

Existen al menos cuatro tipos principales de trastornos de ansiedad

Así como la pena es una respuesta normal a la pérdida personal, la ansiedad es una respuesta normal a las situaciones que suponen una amenaza. Las amenazas percibidas que generan ansiedad pueden ser activas y directas o indirectas, como la ausencia de personas o de objetos que representen seguridad. La ansiedad es adaptativa; indica un peligro potencial y puede contribuir a dominar una situación difícil y, por tanto, a la maduración personal. La ansiedad excesiva, por otra parte, es desadaptativa, ya sea porque es demasiado intensa o bien por ser provocada de manera inadecuada por acontecimientos que no presentan un peligro real. Por tanto, la ansiedad es patológica cuando es excesiva o persistente, o cuando ya no sirve para indicar un peligro.

La manifestación esencial de un trastorno de ansiedad es el aumento del temor acompañado de manifestaciones subjetivas y objetivas. Las manifestaciones subjetivas van desde un alto grado de alerta a un miedo intenso a un desastre o la muerte inminentes. Las manifestaciones objetivas son aceleración de la frecuencia cardíaca, conducta de evitación y signos de inquietud, exageración de las respuestas, palpitaciones, temblor, sudor, aumento de la tensión arterial, sequedad de boca y deseo de salir corriendo o de escapar. A menudo hay depresión y ansiedad de manera simultánea.

Los trastornos de ansiedad son los trastornos psiquiátricos más frecuentes, ya que afectan al 10-30 % de la población general. Los trastornos de ansiedad se puede subdividir en varios tipos según las características clínicas y la respuesta a los psicofármacos. Estas categorías principales son el trastorno de angustia, el trastorno por estrés postraumático, el trastorno de ansiedad generalizada, la fobia social y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC).

Las crisis de angustia son breves episodios terroríficos

Las crisis de angustia son episodios breves, recurrentes e inesperados de terror sin una clara causa identificable. Las crisis son en general breves, ya que suelen durar de 15 a 30 minutos; sólo en raras ocasiones duran hasta una hora. Una manifestación esencial de estas crisis es que son *inesperadas*. No se producen en situaciones que normalmente provocan miedo o en las que el paciente es el foco de la atención de los otros. Las crisis se caracterizan por un sentimiento de catástrofe inminente acompañado de una intensa hiperactividad del sistema nervioso simpático (conocida como *crisis simpática*): aceleración del corazón, disnea; mareos; temblores o sacudidas de las manos y de las piernas; sofocos o escalofríos; dolor torácico; y miedo a morir, o a volverse loco, o a hacer algo sin control. La disnea es característica de las crisis de angustia pero no del terror agudo que se experimenta en una batalla, lo que sugiere que las crisis de angustia pueden representar una falsa alarma de asfixia.

Cuando las crisis de angustia se repiten, el síndrome resultante se denomina *trastorno de angustia*. Las crisis recurren en un período que oscila entre meses y varios años, y a menudo se experimentan varias veces a la semana. Los trastornos de angustia generalmente comienzan en la adolescencia.

Un aspecto interesante de las crisis de angustia es que pueden ser inducidas en algunos pacientes que padecen

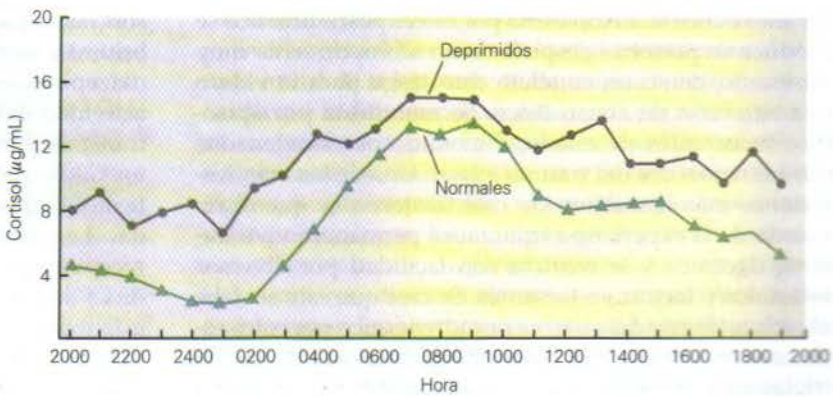


Figura 61-8. Muchos pacientes con depresión secretan ACTH y cortisol en exceso durante el día. En los sujetos normales hay un ritmo circadiano de secreción, que alcanza un máximo a las 8:00 de la mañana y luego disminuye progresivamente desde las primeras horas de la mañana hasta las tres de la madrugada. Por el contrario, en los pacientes deprimidos la concentración de cortisol plasmático está elevada a lo largo del día, con sólo una ligera disminución por la noche (20.00 h a 2.00 h). El gráfico muestra la concentración horaria media a lo largo de un período de 24 horas en siete pacientes con depresión unipolar en comparación con la media de 54 sujetos normales. Cada punto representa la concentración media de cortisol cada 60 minutos.

el trastorno, pero no en la mayoría de los sujetos normales, mediante infusión de lactato sódico en la sangre o inhalación de dióxido de carbono. Por tanto, la infusión de lactato sódico supone una manera de aproximarse al estudio del mecanismo subyacente a este trastorno, ya que el comienzo de la crisis se puede calcular con bastante precisión. Además, el uso regular de antidepresivos eficaces contra las crisis de angustia también previene la angustia inducida por la infusión. Asimismo, la yohimbina, un fármaco que activa las neuronas noradrenérgicas centrales (bloqueando los receptores α_2-adrenérgicos que actúan como autorreceptores inhibidores), desencadena las crisis de angustia en los pacientes pero no en los sujetos normales, lo que indica que estas crisis de angustia implican una alteración en el sistema de aminas biógenas del cerebro.

Una proporción significativa de pacientes con trastornos de angustia tienen predisposición genética. La mitad de los pacientes con crisis de angustia padecen también depresión, un hallazgo que ha llevado a sugerir que las crisis de angustia pueden ser una variante de la enfermedad depresiva o un precursor de ella. Esto es congruente con el hallazgo inicialmente sorprendente de que el trastorno de angustia se trata eficazmente tanto con antidepresivos tricíclicos como con inhibidores de la monoaminoxidasa. Ahora que sabemos más acerca de la función del locus ceruleus, este hecho resulta quizá menos sorprendente. Las células noradrenérgicas de este núcleo responden más eficazmente a los estímulos que producen un miedo intenso. De hecho, el tratamiento cognitivo para las crisis de angustia enseña a los pacientes a no actuar basándose en sus señales autónomas.

El trastorno por estrés postraumático manifiesta las secuelas persistentes de ansiedad que se producen después de un episodio traumático

Una interesante variante de las crisis de angustia es el *trastorno por estrés postraumático*. Aunque en la actualidad se percibe que es muy común, este trastorno no se reconoció claramente en su forma actual hasta la década de los años ochenta. El trastorno por estrés postraumático se produce en personas después de un acontecimiento muy estresante, como un combate con riesgo para la vida o una situación de abuso físico. Se manifiesta por episodios recurrentes de miedo, a menudo desencadenados por los recuerdos del trauma inicial. Una de las manifestaciones más llamativas de este trastorno es que el recuerdo de la experiencia traumática permanece vivo durante decenios y se reactiva con facilidad por diversos estímulos y factores estresantes. Se cree que esto se debe al reclutamiento del sistema noradrenérgico por estos estímulos reactivadores. Como mostraremos en el Capítulo 63, las aminas biógenas son importantes en la regulación de diversos procesos de memoria.

Los veteranos de la guerra del Vietnam con trastorno por estrés postraumático muestran una elevada función noradrenérgica. Excretan gran cantidad de noradrenalina en la orina, es de suponer que como reflejo de unos niveles elevados de catecolaminas circulantes. Cuando se exponen a armas de fuego o a otros estímulos asociados con el combate, estos veteranos responden con un aumento espectacular de la tensión arterial y del ritmo cardíaco. Cuando se administra yohimbina a los pacientes con trastorno por estrés postraumático, experimentan un tipo de crisis de angustia: un recuerdo intenso se acompaña de síntomas autónomos (aumento de la tensión arterial y del ritmo cardíaco) y de un aumento de los síntomas centrales, como pensamientos de terror, embotamiento emocional y tristeza.

Estas manifestaciones son congruentes con la idea de que un estrés no controlable produce un aumento considerable de la función noradrenérgica en el cerebro. El propranolol y la clonidina, que disminuyen la transmisión noradrenérgica, mejoran significativamente los síntomas del trastorno por estrés postraumático. Tiene interés el hecho de que un gran porcentaje (aproximadamente el 50 %) de pacientes con trastorno por estrés postraumático muestran también un trastorno de angustia comórbido.

El trastorno de ansiedad generalizada se caracteriza por preocupaciones duraderas

La manifestación fundamental del trastorno de ansiedad generalizada es un miedo excesivo y poco realista, que no dura unos minutos, sino que es continuo durante seis meses o más. Los síntomas son tensión motora (temblores, sacudidas, dolores musculares, inquietud), hiperactividad autónoma (palpitaciones, aumento de la frecuencia cardíaca, sudación, frialdad de las manos) y actitud de escudriñar con la vista (sentirse al límite, exageración de la respuesta de sobresalto, dificultad de concentración). El trastorno se produce a veces después de un episodio de depresión.

Un grupo de fármacos que es particularmente eficaz en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada son las benzodiazepinas, como el clordiazepóxido (Librium) y su derivado, el diazepam (Valium). Las benzodiazepinas ejercen su efecto terapéutico potenciando la actividad del receptor $GABA_A$. El GABA es el principal transmisor inhibidor del cerebro (Capítulo 12). El receptor $GABA_A$ abre los canales del Cl^- y la entrada resultante de Cl^- hiperpolariza y, por tanto, inhibe las células diana. Las benzodiazepinas aumentan la afinidad del receptor por el GABA, induciendo un aumento del flujo de Cl^- hacia el interior a través de las canales del Cl^- y de esta manera prolongando la inhibición sináptica producida por el GABA (Fig. 61-9).

El receptor $GABA_A$ tiene lugares de unión diferentes para el GABA, los barbitúricos y las benzodiazepinas

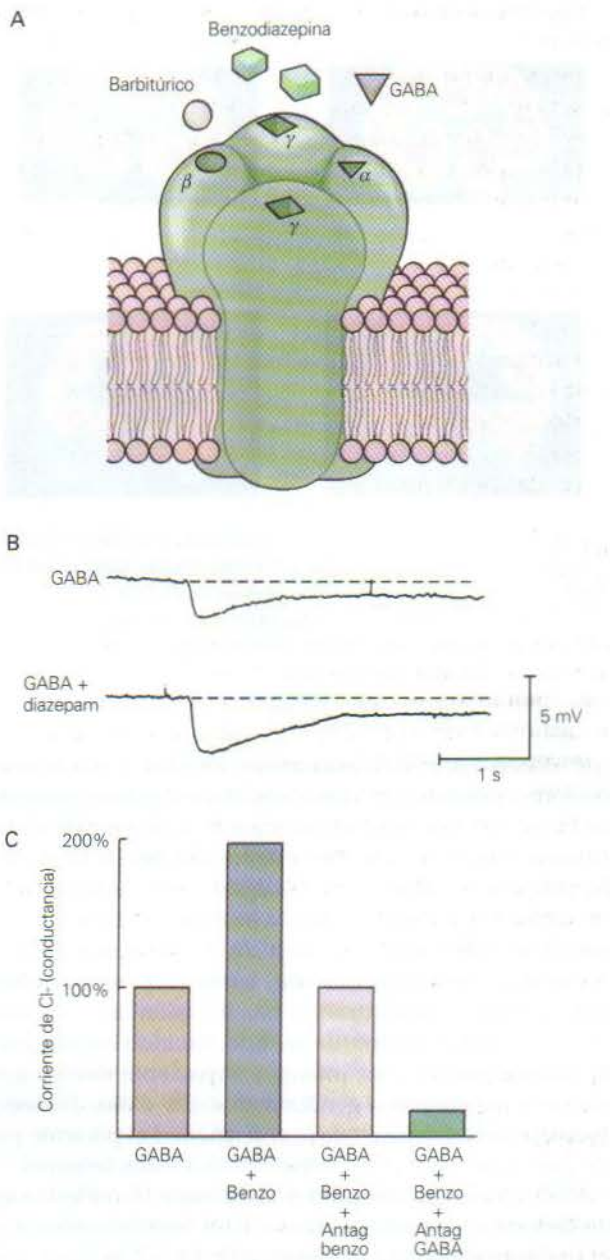


Figura 61-9. Las benzodiazepinas actúan sobre el canal del GABA.

A. Modelo estructural del canal del cloruro $GABA_A$. La proteína del canal contiene al menos cinco tipos de subunidades diferentes, de las cuales sólo tres se muestran aquí (α, β, γ). Las benzodiazepinas se unen a las subunidades γ, el GABA a la subunidad α y los barbitúricos a la subunidad β. Todas las subunidades contribuyen a la formación del canal del Cl^-. Cuando el GABA se une a los receptores $GABA_A$ los canales del cloruro se abren y la entrada de Cl^- hiperpolariza la célula.

B. El diazepam, una benzodiazepina, es un fármaco eficaz en el tratamiento de los trastornos de ansiedad generalizada. Los trazados comparan las respuestas al GABA, el principal neurotransmisor inhibidor del cerebro, de la neurona de la médula espinal de un ratón, con la respuesta al GABA en presencia de diazepam. El diazepam aumenta la afinidad del receptor por el GABA y, por tanto, la conductancia al Cl^- y la corriente de hiperpolarización.

C. La benzodiazepina (Benzo) regula el flujo de Cl^- a través del canal potenciando el efecto de GABA, que en sí mismo potencia la entrada de Cl^- en la célula nerviosa. Como resultado, los niveles basales de GABA se hacen más eficaces para abrir el canal. Los antagonistas de las benzodiazepinas evitan la potenciación de los efectos del GABA pero no disminuyen la conductancia basal del Cl^-. Los antagonistas del GABA impiden la apertura de los canales del Cl^- a pesar de la presencia de benzodiazepinas.

(Capítulo 11). La proteína es alostérica; la unión de cualquiera de los tres ligandos (GABA, benzodiazepina o barbitúrico) influye en la unión de los otros dos y facilita la acción del GABA. En particular, el GABA se unirá de manera más estrecha cuando una benzodiacepina también se ligue a su lugar de unión en el receptor. No obstante, los tres lugares son diferentes. El análisis de la estructura primaria del receptor GABA indica que al menos existen tres subunidades (α, β, γ); las benzodiazepinas se unen a la subunidad γ.

Por lo tanto, la mejor explicación de los efectos tranquilizantes de las benzodiazepinas es la potenciación de algunos de los efectos inhibitorios del GABA. Los agonistas inversos de las benzodiazepinas disminuyen, en lugar de potenciar, la transmisión GABAérgica y producen ansiedad y predisposición a las convulsiones. Sin embargo, estos agonistas inversos se unen a los lugares de las benzodiazepinas en el receptor GABA y son bloqueados por los antagonistas de las benzodiazepinas.

Esto ha planteado la posibilidad de que los agonistas inversos endógenos pudieran ser mediadores en los estados de ansiedad que ocurren de manera natural. Se han encontrado elevadas concentraciones de receptores de GABA en el sistema límbico, específicamente en el núcleo amigdalino, una estructura a la que se atribuye un papel central en la conducta emocional. Sin embargo, al igual que con otras enfermedades mentales, es improbable que un único sistema neurotransmisor sea responsable de la enfermedad. De hecho, muchos pacientes con estados de ansiedad responden muy bien a los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, así como a los antidepresivos tricíclicos.

En el trastorno obsesivo-compulsivo los pensamientos son una fuente de ansiedad y compulsión

Los trastornos obsesivo-compulsivos son, en general, trastornos crónicos con obsesiones y compulsiones recurrentes como manifestaciones predominantes. Las *obsesiones* son ideas, pensamientos, imágenes o impulsos persistentes y molestos que en general se agrupan en dos categorías: dudas o temores. La duda obsesiva puede infiltrarse en todos los aspectos de la vida diaria, dejando a los pacientes permanentemente inseguros acerca de si cerraron la puerta del piso, si apagaron el calentador o si

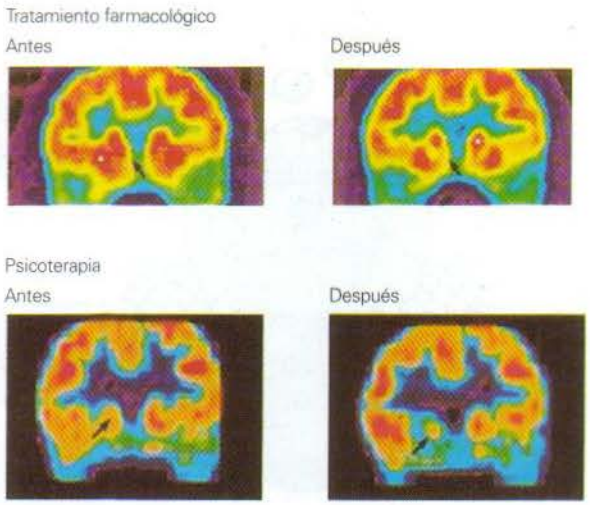


Figura 61-10. Los pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo tienden a mostrar hiperactividad en la cabeza del caudado. Esta hiperactividad puede reducirse de una de dos maneras: con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**arriba**), tratamiento farmacológico, o con tratamiento cognitivo (**abajo**), psicoterapia.

sus manos están suficientemente limpias. Estas preocupaciones pueden dar como resultado comportamientos de lavarse excesivamente las manos, a veces hasta irritarse o excoriarse la piel. Los miedos obsesivos se centran en peligros irreales o improbables, como la posibilidad de atropellar a alguien cuando se conduce un coche o al encender una cocina. No deja de ser interesante que la persona que experimenta estos temores los ve de manera característica como extraños: una invasión de su conciencia no deseada y carente de sentido. Cuando los miedos se hacen por primera vez intensos, el paciente intenta ignorarlos o suprimirlos, generalmente sin éxito. Posteriormente, en el transcurso de la enfermedad el paciente puede que ya no se resista activamente a estos temores.

Para aliviar la ansiedad y disminuir el malestar que acompaña a los pensamientos o a los impulsos obsesivos, el paciente a menudo comienza a llevar a cabo actos compulsivos. En contraste con las obsesiones, que son ideas repetitivas, las *compulsiones* son actos repetitivos. Para ser definida como una compulsión, un comportamiento debe ser repetido en exceso, y la repetición no debe relacionarse de manera realista con las condiciones ambientales. Las compulsiones más frecuentes son lavarse las manos, contar, comprobar, tocar y arrancarse el pelo.

Se cree que los graves síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo representan la parte extrema de un espectro continuo de conductas, entre las que se encuentran el estilo de vida compulsivo que característicamente se inicia entre los 18 y los 25 años de edad. Aunque los síntomas pueden desaparecer o disminuir de intensidad con el tiempo, el trastorno rara vez desaparece. Desde luego, la persona con un trastorno obsesivo-compulsivo puede presentar también otras enfermedades mentales, como depresión, otros trastornos de ansiedad (crisis de angustia, trastornos de la conducta alimentaria) o fobias sociales.

Se piensa que el trastorno obsesivo-compulsivo refleja una alteración de los ganglios basales. De hecho, algunas formas de trastorno obsesivo-compulsivo parecen relacionarse con el síndrome de Gilles de la Tourette, un trastorno hereditario crónico de tics motores que asienta en los ganglios basales. Los pacientes con síndrome de Gilles de la Tourette lanzan gruñidos, hacen ruidos e incluso dicen obscenidades de manera repetitiva, sin control por parte del paciente. Otros síndromes neurológicos que afectan a los ganglios basales, como la enfermedad de Parkinson postencefalítica, el corea de Sydenham, la necrosis bilateral del globo pálido y la corea de Huntington, a menudo se asocian a un componente obsesivo-compulsivo.

La cabeza del núcleo caudado y las vías que conectan el caudado con la corteza prefrontal (orbitofrontal), así como la circunvolución del cuerpo calloso, parecen estar hiperactivas en el trastorno obsesivo-compulsivo. El núcleo caudado envían proyecciones inhibitorias GABAérgicas al globo pálido (uno de los dos principales elementos de salida de estímulos del estriado), que envía proyecciones inhibitorias al tálamo, que a su vez las proyecta a la corteza orbitofrontal. La presencia de vías inhibitorias en serie —desde el núcleo caudado al globo pálido, y desde allí al tálamo— sugiere la posibilidad de que un estado morboso produzca una desinhibición, que podría desencadenar una actividad de reverberación en este circuito. Quizá un aumento de la primera vía de inhibición provoca que la segunda vía inhiba menos sus objetivos, conduciendo a este estado de reverberación.

El trastorno obsesivo-compulsivo responde a dos tipos de tratamiento: 1) tratamientos conductuales específicos basados en el condicionamiento (Capítulo 62), y 2) inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La eficacia de estos últimos plantea dos cuestiones: ¿es anómala la transmisión serotoninérgica central en el trastorno obsesivo-compulsivo? y, si es así, ¿puede corregir este efecto la psicoterapia? De hecho, la inervación serotoninérgica del estriado es amplia. Esta inervación se localiza en las caras medial-ventral de la cabeza del núcleo caudado y en el núcleo accumbens, regiones que reciben los estímulos de entrada desde la corteza del cíngulo y orbitofrontal, que se cree están implicadas en la conducta emocional. Las lesiones quirúrgicas de estos fascículos desde la corteza frontal a los lugares subcorticales han mejorado los síntomas de algunos casos rebeldes al tratamiento. Después de un tratamiento eficaz de esta enfermedad, ya sea con inhibidores de la recaptación de serotonina o con tratamiento conductual, la hiperactividad del núcleo caudado y de la corteza orbitofrontal disminuye significativamente (Figura 61-10). Esto sugiere que la psicoterapia y el tratamiento farmacológico producen un cambio biológico similar.

Resumen

Ciertas enfermedades depresivas mayores pueden ser el resultado de defectos determinados genéticamente en la transmisión química sináptica que afecta al menos a dos importantes vías de transmisores del encéfalo: los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico. Aunque los mecanismos que causan los defectos en la transmisión aún no se conocen, los avances en el estudio de las variaciones alélicas en el genoma humano ofrecen la esperanza de poder esclarecer en breve características de la base molecular de los trastornos afectivos.

Es posible que pronto la ansiedad se comprenda mejor, pues hay buenos modelos de ansiedad en animales y sabemos mucho en la actualidad sobre el núcleo amigdalino y los circuitos neuronales en el miedo aprendido. Al igual que en la depresión mayor y en la esquizofrenia, dos tipos de ansiedad —trastorno de angustia y trastorno de ansiedad generalizada— parecen reflejar alteraciones en la función sináptica. Puesto que el trastorno de angustia responde bien a ciertos antidepresivos, también puede reflejar una alteración en las vías cerebrales de las aminas biógenas. Por el contrario, el trastorno de ansiedad generalizada puede afectar al sistema del receptor $GABA_A$ o, más probablemente, representar una alteración en la interacción del receptor $GABA_A$ con el sistema serotoninérgico.

Quizá el conocimiento más importante acerca del trastorno obsesivo compulsivo es el hallazgo de que la psicoterapia y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son igualmente eficaces para corregir los síntomas y de esta manera resolver también las alteraciones anatómicas.

Eric R. Kandel

Lecturas seleccionadas

Barondes SH. 1993. *Molecules and Mental Illness.* New York: Scientific American Library.

Barondes SH. 1998. *Mood Genes: Hunting for the Origins of Mania and Depression.* New York: W.H. Freeman and Co.

Delgado PL, Charney DS, Price MD, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GB. 1990. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Arch Gen Psychiatry 47:411-419.

Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. 1988. Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. N Engl J Med 319:348-353 and 413-420.

Goodwin DW, Guze SB. 1989. *Psychiatric Diagnosis,* 4th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Goodwin FK, Jamison KR. 1990. *Manic-Depressive Illness.* New York: Oxford Univ. Press.

Janowsky A, Sulser F. 1987. Alpha and beta adrenoreceptor in brain. In: HY Meltzer (ed). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress,* pp. 249-256. New York: Raven.

Klerman GL. 1983. The scope of depression. In: J Angst (ed). *The Origins of Depression: Current Concepts and Approaches,* pp. 5-25. Dahlem Konferenzen. Heidelberg: Springer.

Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Martin KM, Phelps ME. 1996. Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorders. Arch Gen Psychiatry 53:109-113.

Triveldi MH. 1996. Functional neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 57(Suppl 8):26-35.

Referencias

Andén N-E, Dahlström A, Fuxe K, Larsson K, Olson L, Ungerstedt U. 1966. Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. Acta Physiol Scand 67:313-326.

Arango V, Ernsbverger P, Marzuk PM, Chen JS, Fierney H, Stanley M, Reiss DJ, Mann J. 1990. Autoradiographic demonstration of increased serotonin $5HT_2$ and β-adrenergic receptor binding in the brain of suicide victims. Arch Gen Psychiatry 47:1038-1047.

Åsberg M, Träskman L, Thorén P. 1976. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? Arch Gen Psychiatry 33:1193-1197.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. 1992. The anatomy of melancholia: focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. Psychol Med 22(3):607-615.

Blier D, deMontigny C. 1994. Current advances in the treatment of depression. Trends Pharmacol Sci 15:220-226.

Carroll BJ, Feinberg M, Greden JF, Tarika J, Albala AA, Haskett RF, James NMcI, Kronfol Z, Lohr N, Steiner M, de Vigne JP, Young E. 1981. A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia. Arch Gen Psychiatry 38:15-22.

Charney DS, Woods SW, Goodman WK, Heninger GR. 1987. Neurobiological mechanisms of panic anxiety: biochemical and behavioral correlates of yohimbine induced attacks. Am J Psychiatry 144:1030-1037.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. 1996. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology,* 7th ed. New York: Oxford Univ. Press.

Davis JM, Maas JW (eds). 1983. *The Affective Disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Press.

Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, Todd RD, Reich T, Vannier M, Raichle ME. 1997. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. Nature 386:824-827.

Everett GM, Toman JEP. 1959. Mode of action of Rauwolfia alkaloids and motor activity. In: JH Masserman (ed). *Biological Psychiatry,* pp. 75-81. New York: Grune & Stratton.

Freud S. [1917] 1959. Mourning and melancholia. In: *The Collected Papers,* Vol. 4, pp. 152-170. New York: Basic Books.

Heimer L. 1995. *The Human Brain and Spinal Cord,* 2nd ed. New York, Berlin: Springer-Verlag.

Hoyer D, Clarke DE, Fozard JR, Hartig PR, Martin GR, Mylecharane EJ, Saxena PR, Humphrey PPA. 1994. International union of pharmacology classification of recep-

tors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). Pharmacol Rev 46:157-203.

Kety SS. 1979. Disorders of the human brain. Sci Am 241(3):202-214.

Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. 1975. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic: a preliminary report based on psychiatric interviews. In: RR Fieve, D Rosenthal, H Brill (eds). *Genetic Research in Psychiatry*, pp. 147-165. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press.

Klein DE 1974. Endogenomorphic depression: a conceptual and terminological revision. Arch Gen Psychiatry 31:447-454.

Klein DE 1993. False suffocation alarm. Spontaneous panics, and related conditions: an integrative hypothesis. Arch Gen Psychiatry 50:306-317.

Kraepelin E. 1919. *Dementia praecox and paraphrenia*. Tr by RM Barclay from the 8th German ed. Edinburgh: Livingstone.

Nemeroff CB, Krishnan RR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick R. 1992. Adrenal gland enlargement in major depression. Arch Gen Psychiatry 49:384-387.

Pletscher A, Shore PA, Brodie BB. 1956. Serotonin as a mediator of reserpine action in brain. J Pharmacol Exp Ther 116:84-89.

Sachar EJ, Asnis G, Halbreich U, Nathan RS, Halpern F. 1980. Recent studies in the neuroendocrinology of major depressive disorders. Psychiatr Clin North Am 3:313-326.

Schou M, Juel-Nielsen N, Strömgren E, Voldby H. 1954. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. J Neurol Neurosurg Psychiatry 17:250-260.

Styron W. 1990. *Darkness Visible: A Memoir of Madness*. New York: Random House.

Tallman JF, Gallagher DW. 1985. The GABA-ergic system: a locus of benzodiazepine action. Annu Rev Neurosci 8:21-44.

Van Praag HM. 1982. Neurotransmitters and CNS disease. Lancet 2:1259-1264.

62

Aprendizaje y memoria

La memoria se puede clasificar como implícita o explícita basándose en cómo se almacena y se recuerda la información

- La diferenciación entre memoria explícita e implícita se puso primero de manifiesto con las lesiones de las áreas de asociación límbicas del lóbulo temporal
- Los estudios con animales ayudan a comprender la memoria
- El daño limitado a subregiones específicas del hipocampo es suficiente para alterar el almacenamiento de memoria explícita

La memoria explícita se almacena en la corteza asociativa

- El conocimiento semántico (objetivo) se almacena de forma distribuida en la corteza
- El conocimiento episódico (autobiográfico) sobre el tiempo y el lugar parece implicar a la corteza prefrontal
- El conocimiento explícito afecta al menos a cuatro procesos diferentes
- La memoria activa es una memoria a corto plazo necesaria tanto para la codificación como para el recuerdo del conocimiento explícito

La memoria implícita se almacena en circuitos perceptivos, motores y emocionales

- La memoria implícita puede ser no asociativa o asociativa
- El condicionamiento clásico implica la asociación entre dos estímulos
- El condicionamiento operante implica la asociación entre una conducta específica y el suceso reforzador
- El aprendizaje asociativo no es aleatorio, pero está limitado por la biología del organismo
- El cerebelo y el núcleo amigdalino participan en ciertas formas de memoria implícita

Algunas conductas aprendidas implican tanto formas implícitas como explícitas de la memoria

Tanto la memoria explícita como la implícita se almacenan en fases

Resumen

LA CONDUCTA ES EL RESULTADO DE la interacción entre los genes y el medio. En los capítulos anteriores hemos visto cómo influyen los genes en la conducta. Ahora estudiaremos la forma en que el ambiente afecta a la conducta. En los seres humanos los mecanismos más importantes a través de los cuales el medio altera la conducta son el aprendizaje y la memoria. El aprendizaje es el proceso por el que adquirimos el conocimiento sobre el mundo, mientras que la memoria es el proceso por el que el conocimiento es codificado, almacenado y posteriormente recuperado.

Muchas conductas importantes son aprendidas. Desde luego, somos lo que somos en gran parte por lo que aprendemos y lo que recordamos. Aprendemos las capacidades motoras que nos permiten dominar nuestro medio, y aprendemos lenguajes que nos permiten comunicar lo que hemos aprendido, y de esta manera transmitir culturas que se pueden mantener durante generaciones. Pero no todo lo que aprendemos es beneficioso. El aprendizaje produce también alteraciones de la conducta, y estas conductas pueden, en los casos extremos, constituir trastornos psicológicos. El estudio del aprendizaje es, por consiguiente, fundamental para la comprensión de los trastornos del comportamiento, así como la conducta normal, puesto que lo que se aprende a menudo se puede olvidar. Cuando la psicoterapia tiene éxito en el tratamiento de los trastornos del comportamiento, lo hace a menudo creando un medio en el que las personas pueden aprender a cambiar sus patrones de conducta.

Como hemos recalcado a lo largo de este libro, la neurociencia y la psicología cognitiva han encontrado en la actualidad un terreno común, y estamos empezando a beneficiarnos del creciente poder explicativo que resulta de la convergencia de dos disciplinas inicialmente dispares. Las recompensas de la unión entre la ciencia neuronal y la psicología cognitiva son particularmente evidentes en el estudio del aprendizaje y la memoria.

En este estudio nos interesamos acerca de varias cuestiones. ¿Cuáles son las principales formas de aprendiza-

je? ¿Qué clases de información sobre el medio se aprenden con más facilidad? ¿Los diferentes tipos de aprendizaje originan diferentes procesos de la memoria? ¿Cómo se almacena y se recupera la memoria?

En este capítulo revisamos los principios biológicos fundamentales del aprendizaje y la memoria que han surgido a partir de los enfoques clínico y psicológico/cognitivo. En el capítulo siguiente analizaremos los procesos celulares y moleculares del aprendizaje y de la memoria.

La memoria se puede clasificar como implícita o explícita basándose en cómo se almacena y se recuerda la información

En época tan temprana como 1861 Pierre Paul Broca descubrió que la lesión en la parte posterior del lóbulo frontal izquierdo (área de Broca) produce un déficit específico del lenguaje (Capítulo 1). Poco después se comprobó que otras funciones mentales, como la percepción y los movimientos voluntarios, se pueden relacionar con el funcionamiento de circuitos neuronales específicos en el cerebro. Los éxitos de los esfuerzos de localización de las funciones cerebrales plantearon el siguiente interrogante: ¿existen también sistemas específicos en el cerebro relacionados con la memoria? Si es así, ¿se localizan todos los procesos de la memoria en una región, o están distribuidos por todo el cerebro?

En contraste con el punto de vista ampliamente aceptado del funcionamiento localizado de otras funciones cognitivas, muchos investigadores del aprendizaje ponían en duda que las funciones de la memoria pudiesen localizarse. De hecho, hasta mediados el siglo XX muchos psicólogos dudaban de que la memoria fuese una función diferenciada, independiente de la percepción, el lenguaje o el movimiento. Una razón de esta duda persistente es que el almacenamiento de la memoria afecta, desde luego, a muchas regiones diferentes del cerebro. Ahora nos damos cuenta, no obstante, de que estas regiones no tienen todas la misma importancia. Hay varios tipos fundamentalmente diferentes de almacenamiento de la memoria, y ciertas regiones del cerebro son mucho más importantes para algunos tipos de almacenamiento que para otros.

La primera persona que obtuvo pruebas de que los procesos de la memoria podría localizarse en regiones específicas del cerebro humano fue el neurocirujano Wilder Penfield. Penfield fue discípulo de Charles Sherrington, el neurofisiólogo inglés innovador que, en la transición del siglo XIX al XX, trazó el mapa la representación motora de los monos anestesiados investigando de manera sistemática con electrodos la corteza cerebral y registrando la actividad de los nervios motores. En 1940, Penfield comenzó a aplicar métodos similares de estimulación eléctrica para localizar las funciones motoras, sensitivas y del lenguaje en la corteza cerebral de pacientes sometidos a cirugía del cerebro para el tratamiento de una epilepsia focal. Puesto que el cerebro en sí mismo no tiene receptores para el dolor, la cirugía del cerebro es indolora y se puede realizar con anestesia local en pacientes conscientes. Por tanto, los pacientes sometidos a cirugía cerebral son capaces de describir lo que sienten en respuesta a la estimulación eléctrica aplicada a diferentes zonas de la corteza. Escuchando estas experiencias, Sherrington, que siempre había trabajado con monos y gatos, le dijo a Penfield, «¡Sería muy divertido plantear una pregunta a la preparación (experimental) y obtener la respuesta!».

Penfield exploró la superficie de la corteza en más de mil pacientes. En raras ocasiones encontró que la estimulación eléctrica de los lóbulos temporales producía lo que él denominó una *respuesta de experiencia*: un recuerdo coherente de una experiencia anterior. Estos estudios eran sugerentes, pero no convencieron a la comunidad científica de que el lóbulo temporal es vital para la memoria, porque todos los pacientes que estudió Penfield tenían focos epileptógenos en el lóbulo temporal, y los lugares más eficaces para obtener las respuestas de experiencia estaban cerca de estos focos. Por tanto, las respuestas podrían haber sido el resultado de actividad convulsiva localizada. Además, las respuestas se producían sólo en el 8 % de todos los intentos de estimulación de los lóbulos temporales. A mediados de los años cincuenta surgieron pruebas más convincentes de que los lóbulos temporales son importantes para la memoria, a partir del estudio de pacientes que habían sufrido una extirpación bilateral del hipocampo y de las regiones vecinas en el lóbulo temporal para el tratamiento de la epilepsia.

El primer caso y el mejor estudiado acerca de los efectos sobre la memoria de la extirpación bilateral de partes de los lóbulos temporales fue el paciente llamado H.M., estudiado por Brenda Milner, una colaboradora de Penfield y el cirujano William Scoville. H.M., un varón de 27 años, había sufrido durante 10 años crisis convulsivas bilaterales del lóbulo temporal rebeldes al tratamiento como consecuencia de una lesión cerebral sufrida a los 9 años de edad al ser atropellado por alguien que circulaba en bicicleta. De adulto era incapaz de trabajar o de llevar una vida normal. En la intervención quirúrgica se extirparon la formación del hipocampo, el núcleo amigdalino y partes del área de asociación multimodal de la corteza temporal en ambos lados (Fig. 62-1).

Las crisis convulsivas de H.M. se controlaron mucho mejor después de la cirugía, pero la extirpación de los lóbulos temporales mediales le dejó con un devastador déficit de memoria. Este déficit de memoria (o *amnesia*) era bastante específico. H.M. aún tenía una memoria a corto plazo normal, alrededor de segundos o minutos. Además, tenía una memoria a largo plazo conservada para los acontecimientos que habían sucedido antes de la intervención. Recordaba su nombre y su oficio, y tenía recuerdos vívidos de la infancia, aunque mostraba algunos datos de amnesia retrógrada para la información adquirida en los años inmediatamente anteriores a la inter-

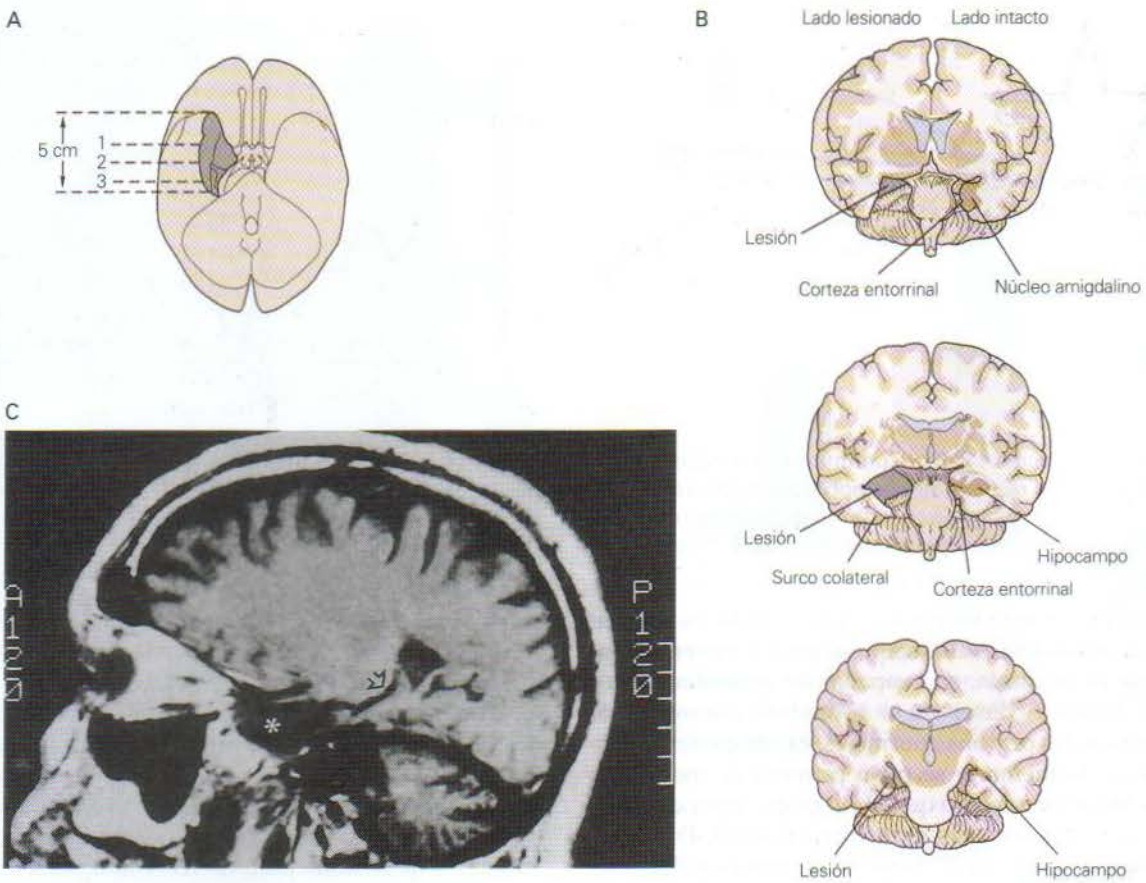


Figura 62-1. Lóbulo temporal medial y almacenamiento de la memoria.

A. Extensión longitudinal de la lesión del lóbulo temporal en el paciente conocido como H.M. en una visión ventral del encéfalo.

B. Cortes que muestran la extensión estimada de la ablación quirúrgica de áreas del encéfalo en el paciente H.M. La intervención se realizó bilateralmente en una sola fase. Se muestra aquí el lado derecho intacto para mostrar las estructuras que fueron extirpadas. (Modificado de Millner, 1966.)

C. Imagen de resonancia magnética (RM) de un corte parasagital del lado izquierdo del encéfalo de H.M. La barra de calibración en el lado derecho del recuadro tiene tramos de 1 cm. La parte resecada de los lóbulos temporales anteriores se indica con un **asterisco**. La parte restante de la porción intraventricular de la formación del hipocampo se indica con una **flecha abierta**. Aproximadamente son visibles 2 cm de la formación del hipocampo conservada bilateralmente. Nótese también la importante degeneración cerebelosa que se muestra en forma de agrandamiento de los espacios entre los lobulillos cerebelosos. (De Corkin y cols., 1997.)

vención. Retuvo un excelente dominio del lenguaje, comprendiendo un variado vocabulario, y su CI normal-alto previo no se modificó.

Lo que ahora le faltaba a H.M., y de manera llamativa, era la capacidad de transformar la nueva memoria a corto plazo en memoria a largo plazo. Era incapaz de retener más de un minuto de información sobre las personas, los lugares o los objetos. Cuando se le pedía que recordara un número como 8414317, H.M. podía repetirlo de manera inmediata durante unos minutos, debido a su buena memoria a corto plazo. Pero cuando se le distraía, aun brevemente, olvidaba el número. Por tanto, H.M. no podía reconocer a las personas a las que conoció después de la intervención, incluso cuando se reuniera con ellas una y otra vez. Por ejemplo, durante varios años vio a Milner casi mensualmente, pero reaccionaba cada vez que ella entraba en su habitación como si nunca la hubiera visto. H.M. tenía una grave dificultad similar con la orientación espacial. Le costó un año aprender el camino a una casa nueva. H.M. no es un caso único. Todos los pacientes con extensas lesiones bilaterales de las áreas de asociación límbicas del lóbulo temporal medial, ya sea como secuela de la cirugía o de una enfermedad, tienen déficit similares de la memoria.

La diferenciación entre memoria explícita e implícita se puso primero de manifiesto con las lesiones de las áreas de asociación límbicas del lóbulo temporal

Milner pensó inicialmente que el déficit de memoria después de las lesiones bilaterales del lóbulo temporal medial afecta por igual a todas las formas de memoria. Pero

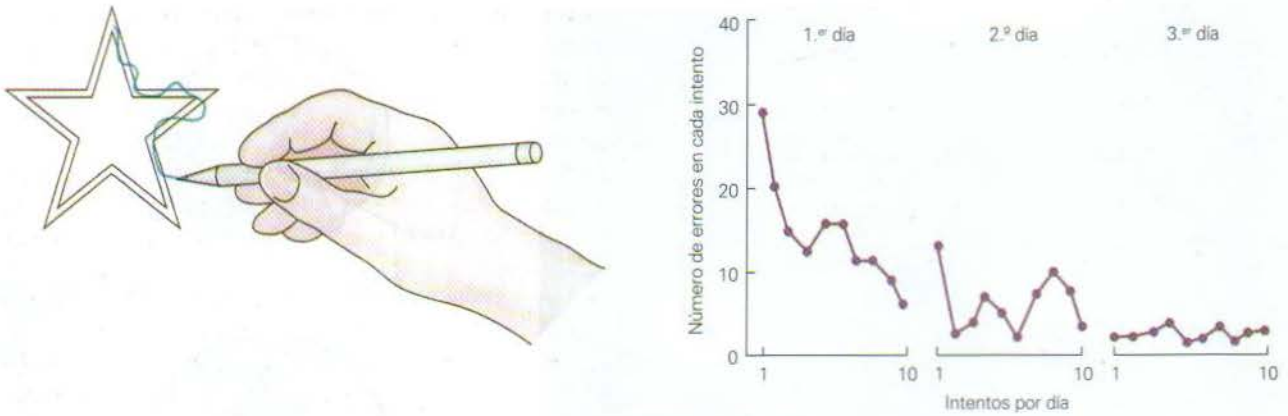


Figura 62-2. El paciente H.M. experimentó una mejoría clara en cualquier tarea que requiriese aprender destreza de movimientos. Se le enseñó a dibujar entre dos límites de una estrella mientras miraba su mano en un espejo. Mejoró considerablemente con cada nueva prueba, aunque no recordaba haber hecho con anterioridad la tarea. Los gráficos reflejan el número de veces, en cada ensayo, que se salía de los límites cuando dibujaba la estrella. (De Blakemore, 1977.)

se demostró que esto no era así. Aun cuando los pacientes con lesiones del lóbulo temporal medial tienen graves déficit de la memoria, son capaces de aprender ciertos tipos de tareas y conservan lo aprendido durante tanto tiempo como las personas normales. El componente conservado de la memoria se puso primero de manifiesto cuando Milner descubrió que H.M. podía aprender nuevas capacidades motoras a un ritmo normal. Por ejemplo, aprendió a dibujar el contorno de una estrella mientras miraba su mano y la estrella en un espejo (Fig. 62-2). Al igual que los sujetos normales que aprendían esta tarea, H.M. hizo al principio muchas faltas, pero tras varios días de entrenamiento su rendimiento era perfecto e indistinguible del de los sujetos normales.

El trabajo posterior de Larry Squire y otros puso de manifiesto que las capacidades de memoria de H.M. y de otros pacientes con lesiones mediales bilaterales del lóbulo temporal no se limitan a las capacidades motoras. Más bien estos pacientes son capaces de varias formas de aprendizaje reflejo simple, entre ellos la habituación, sensibilización, condicionamiento clásico y condicionamiento operante, que analizaremos posteriormente en este capítulo. Además, son capaces de mejorar su rendimiento en algunas tareas de percepción. Por ejemplo, funcionan bien en una modalidad de memoria llamada *memoria de sensibilización*, en la que el recuerdo de las palabras o de los objetos mejora por la exposición previa a dichas palabras u objetos. Por tanto, cuando se muestran las primeras letras de palabras que se han estudiado con anterioridad, un sujeto con amnesia elige correctamente tantas palabras presentadas con anterioridad como lo hace un sujeto normal, aun cuando el sujeto *no* sea consciente de haber visto antes la palabra (Fig. 62-3).

La capacidad de memoria conservada en los pacientes con lesiones bilaterales del lóbulo temporal afecta de manera característica a las tareas aprendidas que tienen dos cosas en común. En primer lugar, la tarea es de naturaleza refleja, más que reflexiva, y afecta a hábitos y capacidades motrices o perceptivas. En segundo lugar, no requieren conocimiento consciente o procesos cognitivos complejos, como la comparación y la evaluación. El paciente necesita sólo responder a estímulos o pistas, y no precisa recordar nada. Por tanto, cuando se le presenta un rompecabezas mecánico muy complejo para resolver el paciente puede aprenderlo con la misma rapidez y corrección que una persona normal, pero no recordará conscientemente que haya trabajado en ello con anterioridad. Cuando se le pregunta por qué la tarea que realiza la hace mucho mejor después de practicarla durante varios días que el primer día, el paciente puede responder, «¿de qué está usted hablando? Es la primera vez que lo hago».

Aunque estas dos formas fundamentalmente diferentes de memoria —para las capacidades y para el conocimiento— se han demostrado con detalle en los pacientes con amnesia con lesiones del lóbulo temporal, no exclusivas de los amnésicos. Los psicólogos cognitivos habían diferenciado previamente estos dos tipos de memoria en los sujetos normales. Se refieren a la información sobre cómo realizar algo como *memoria implícita* (también conocida como *memoria no declarativa*), un tipo de memoria que se recuerda de manera inconsciente. La memoria implícita aparece normalmente en el entrenamiento de capacidades reflejas motoras o perceptivas. El conocimiento objetivo de las personas, los lugares y las cosas, y lo que ello significa, se conoce como *memoria explícita* (o *memoria declarativa*). Esto se recuerda mediante un esfuerzo consciente y deliberado (Fig. 62-4). La memoria explícita es muy flexible y afecta a la asociación de múltiples fragmentos y trozos de información. Por el contrario, la memoria implícita es más rígida y está estrechamente conectada a las condiciones de los estímulos originales bajo los cuales se produjo el aprendizaje.

El psicólogo Endel Tulving fue el primero en desarrollar la idea de que la memoria explícita puede además

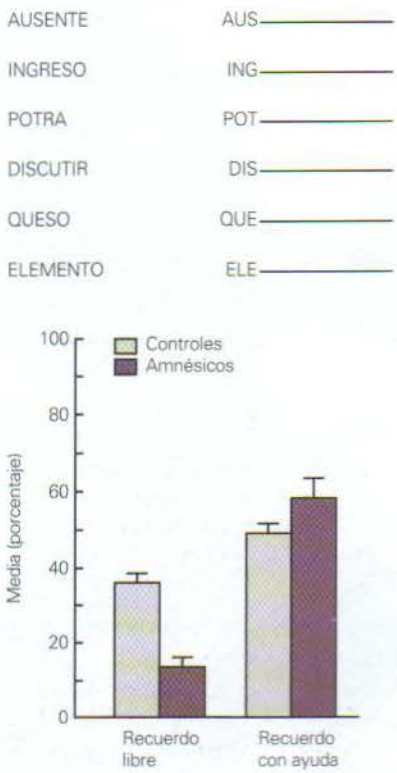


Figura 62-3. En un estudio de recuerdo de palabras, se examinó a los amnésicos y los sujetos normales de control en dos condiciones. Primero se les presentaban palabras comunes y luego se les pedía que recordasen las palabras (recuerdo libre). Los pacientes amnésicos presentaban alteraciones en esta situación. No obstante, cuando se daban a los sujetos las tres primeras letras de una palabra y se les instruía de manera sencilla para que formasen la primera palabra que les viniese a la mente (finalización), los amnésicos realizan la tarea tan bien como los sujetos normales. El índice de aciertos basal en la finalización de palabras era del 9 %. (De Squire, 1987.)

clasificarse en *episódica* (la memoria para los acontecimientos y la experiencia personal) o *semántica* (la memoria para los hechos). Utilizamos la memoria episódica cuando recordamos que ayer vimos las primeras flores de la primavera o que oímos la *Sonata claro de luna* de Beethoven hace varios meses. Empleamos la memoria semántica para almacenar y recordar el conocimiento objetivo, el tipo de conocimiento que adquirimos en el colegio y en los libros. No obstante, todas las memorias explícitas pueden expresarse de manera concisa en afirmaciones declarativas como «el último verano visité a mi abuela en su casa de campo» (conocimiento episódico) o «el plomo es más pesado que el agua» (conocimiento semántico).

Los estudios con animales ayudan a comprender la memoria

La lesión quirúrgica en el lóbulo temporal de H.M. engloba un cierto número de regiones, entre ellas el lóbulo temporal, la corteza temporal ventral y medial, el núcleo amigdalino, y la formación del hipocampo (que comprende el hipocampo propiamente dicho, el subículo y la circunvolución dentada), así como las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocámpica. Puesto que las lesiones que se ciñen a cualquiera de estos sectores del lóbulo temporal medial son raras en los seres humanos, los estudios de las lesiones experimentales en los monos han ayudado a definir la contribución de las diferentes partes del lóbulo temporal a la formación de la memoria.

Mortimer Mishkin y Squire produjeron en monos lesiones idénticas a las de H.M. y apreciaron defectos en la memoria explícita para los lugares y los objetos similares a los observados en H.M. La lesión aislada del núcleo amigdalino no tenía ningún efecto sobre la memoria explícita. Aunque el núcleo amigdalino almacena componentes de la memoria relacionados con la emoción (Capítulo 50), no almacena información objetiva. Por el contrario, la lesión selectiva en el hipocampo o las áreas de asociación polimodal en la corteza temporal con la

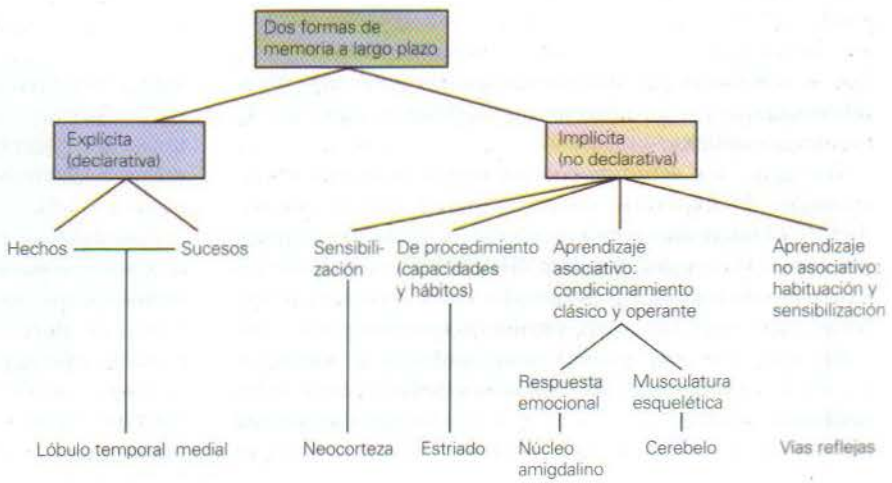


Figura 62-4. Varias formas de memoria pueden clasificarse como explícita (declarativa) o implícita (no declarativa).

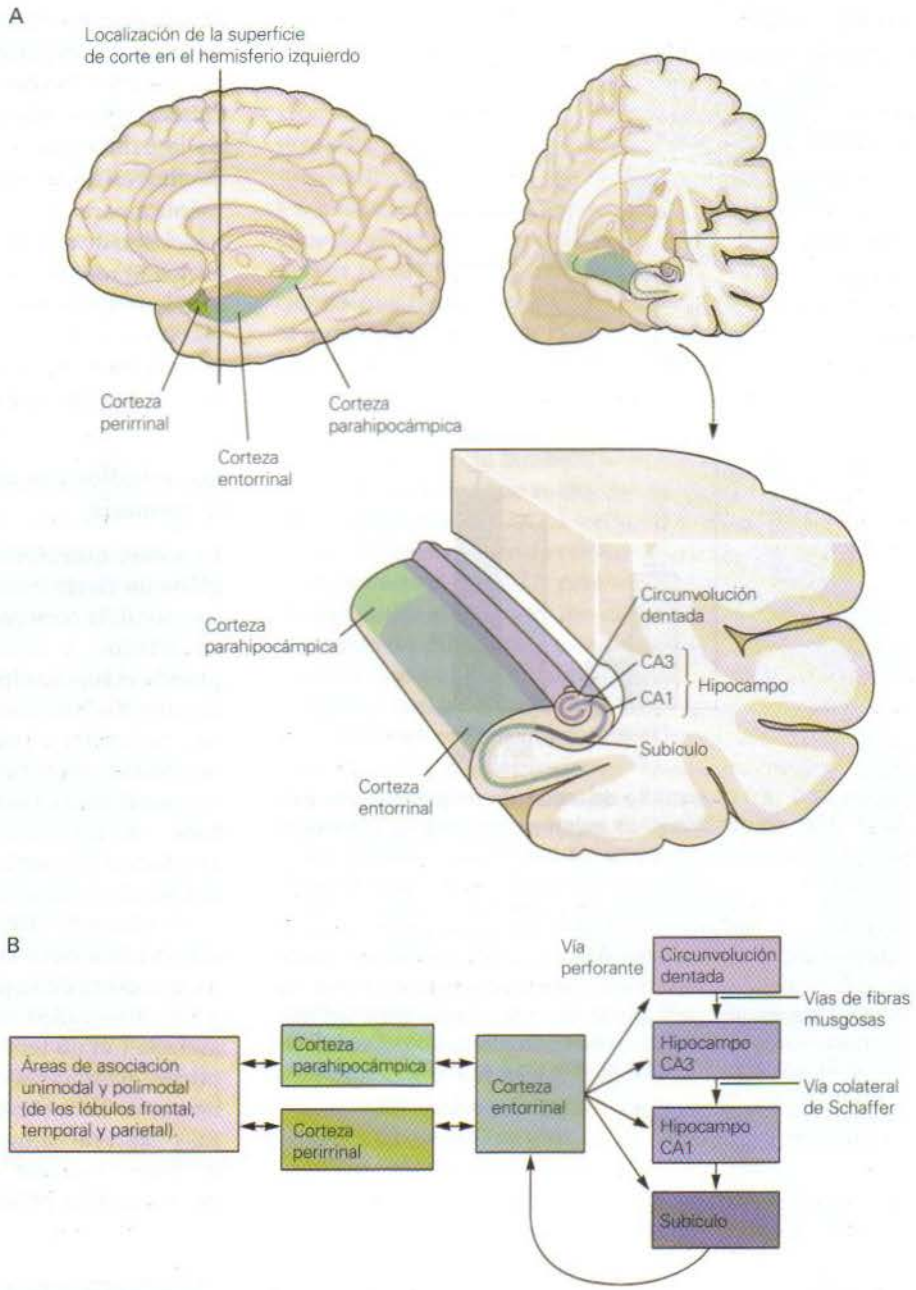


Figura 62-5. Organización anatómica de la formación del hipocampo.

A. Se pueden ver componentes esenciales del lóbulo temporal medial importantes para el almacenamiento de la memoria en la superficie medial (**izquierda**) y ventral (**derecha**) del hemisferio cerebral.

B. Las vías de entrada y de salida de estímulos de la formación del hipocampo.

que se conecta el hipocampo —cortezas perirrinal y parahipocámpica— producen una alteración clara de la memoria explícita.

Por tanto, los estudios con pacientes humanos y con animales de experimentación sugieren que el conocimiento almacenado como memoria explícita se adquiere primero a través del procesamiento en una o más de las tres áreas de asociación polimodal de la corteza (las cortezas prefrontal, límbica y parietooccipitotemporal) que sintetizan la información visual, auditiva y somática. Desde allí la información es transportada en serie a las cortezas parahipocámpica y perirrinal, luego a la corteza entorrinal, la circunvolución dentada, el hipocampo, el subículo y finalmente de nuevo hacia la corteza entorrinal. Desde aquí la información es devuelta hacia las cortezas del parahipocampo y perirrinal, y finalmente de nuevo a las áreas de asociación polimodal de la neocorteza (Fig. 62-5).

Por tanto, en el procesamiento de la información para el almacenamiento de la memoria explícita la corteza entorrinal tiene una función doble. Primero, es la principal fuente de aferencias hacia el hipocampo. La corteza entorrinal se proyecta a la circunvolución dentada a través de la vía perforante y de esta manera proporciona la aferencia vital a través de la cual la información polimodal de las cortezas de asociación alcanza el hipocampo (Fig. 62-

5B). En segundo lugar, la corteza entorrinal es también la principal vía de salida del hipocampo. La información que llega al hipocampo desde las cortezas de asociación polimodal y la que va desde el hipocampo a las cortezas de asociación convergen en la corteza entorrinal. Es por tanto comprensible que las alteraciones de la memoria por lesiones de la corteza entorrinal son particularmente graves y que esta alteración afecte no simplemente a una, sino a todas las modalidades sensitivas. De hecho, las alteraciones anatomopatológicas tempranas de la enfermedad de Alzheimer, la principal enfermedad degenerativa que afecta al almacenamiento en la memoria explícita, se producen en la corteza entorrinal.

El daño limitado a subregiones específicas del hipocampo es suficiente para alterar el almacenamiento de memoria explícita

Dado el gran tamaño del hipocampo propiamente dicho, ¿cómo de extensa debe ser una lesión bilateral para que pueda interferir en el almacenamiento de memoria explícita? Las pruebas clínicas se varios pacientes, así como los estudios con animales de experimentación, sugieren que una lesión limitada a *cualquiera* de los componente principales del sistema puede tener un efecto importante en el almacenamiento de memoria. Por ejemplo Squire, David Amaral y sus colaboradores observaron que el paciente R.B. presentaba sólo una lesión detectable después de una parada cardíaca: una destrucción de las células piramidales en la región CA1 del hipocampo. No obstante, R.B. tenía un defecto en la memoria explícita que era cualitativamente similar a la de H.M., aunque cuantitativamente menor.

Las diferentes regiones del lóbulo temporal medial pueden, sin embargo, no tener funciones equivalentes. Aunque el hipocampo es importante para el reconocimiento de objetos, por ejemplo, otras zonas del lóbulo temporal medial pueden ser incluso más importantes. La lesión en las cortezas perirrinal, parahipocámpica y entorrinal que respeta el hipocampo subyacente produce un mayor déficit en el almacenamiento de la memoria, como el reconocimiento de objetos, del que provocan las lesiones selectivas del hipocampo que respetan la corteza que lo recubre.

Por otro lado, el hipocampo puede ser relativamente más importante para la representación espacial. En los ratones y las ratas las lesiones del hipocampo interfieren en la memoria para el espacio y el contexto, y células individuales en el hipocampo codifican información espacial específica (Capítulo 63). Además, la neuroimagen funcional del cerebro de seres humanos normales muestra que la memoria espacial implica en mayor grado a la actividad del hipocampo en el hemisferio derecho que la memoria para las palabras, los objetos o las personas, mientras que estos últimos implican mayor actividad en el hipocampo en el hemisferio izquierdo dominante. Estos hechos fisiológicos son congruentes con el hallazgo de que las lesiones del hipocampo derecho causan problemas con la orientación espacial, mientras que las lesiones del hipocampo izquierdo producen defectos en la memoria verbal (Fig. 62-6).

La memoria explícita se almacena en la corteza asociativa

Las lesiones del lóbulo temporal medial en pacientes como H.M. y R.B. interfieren sólo en el almacenamiento a largo plazo de recuerdos *nuevos*. Estos pacientes conservan una memoria razonablemente buena de los acontecimientos tempranos, aunque con las lesiones graves como las de H.M. parece haber cierta amnesia retrógrada para los años inmediatamente anteriores a la intervención quirúrgica. ¿Cómo se produce esto?

El hecho de que los pacientes con amnesia sean capaces de recordar su infancia, la vida que tuvieron, así como el conocimiento de objetivo que adquirieron antes de la lesión del hipocampo sugiere que el hipocampo es sólo una estación transitoria en el camino hacia la memoria a largo plazo. Si es así, el almacenamiento a largo plazo del conocimiento episódico y semántico tendría lugar en las zonas de asociación unimodal o multimodal de la corteza cerebral que procesan inicialmente la información sensorial.

Por ejemplo, cuando se mira a alguien a la cara, la información sensorial es procesada en una serie de zonas de la corteza cerebral dedicadas a la información visual, entre ellas el área de asociación visual unimodal en la corteza inferotemporal específicamente encargada del reconocimiento de las caras (Véanse el Recuadro 28-1 y el Capítulo 28). Al mismo tiempo, la información visual es también transferida, a través de la corteza de asociación mesotemporal a las cortezas parahipocámpica, perirrinal y entorrinal, y desde aquí a través de la vía perforante al hipocampo. El hipocampo y el resto del lóbulo temporal medial pueden actuar entonces, durante un período de días o semanas, para facilitar el almacenamiento de la información sobre la cara inicialmente procesada por el área de asociación visual del lóbulo inferotemporal. Las células de la corteza de asociación visual que se ocupan de las caras están interconectadas con otras regiones que, según se cree, almacenan conocimiento adicional sobre la persona cuya cara se está viendo, y estas conexiones podrían también estar reguladas por el hipocampo. Por tanto, el hipocampo podría también servir para reunir los diversos componentes del recuerdo ricamente elaborado de una persona.

Visto de esta manera, el sistema hipocámpico mediaría los pasos iniciales del almacenamiento a largo plazo. Entonces transferiría lentamente la información al sistema de almacenamiento neorcortical. La adición relativamente

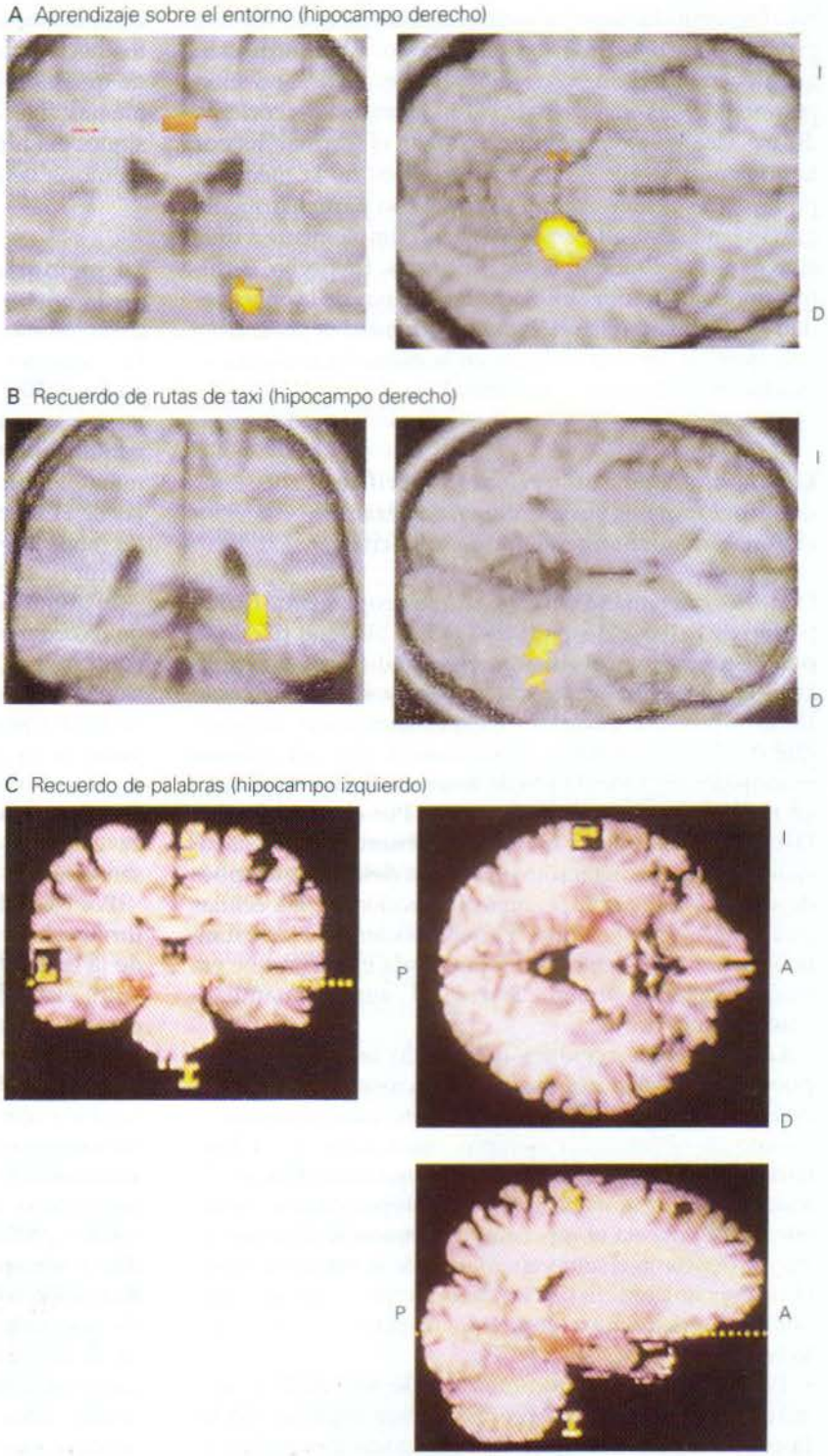


Figura 62-6. Función del hipocampo en la memoria. Empleamos gran parte de nuestro tiempo moviéndonos activamente en nuestro medio. Esto requiere que tengamos una representación del medio externo en nuestro cerebro, una representación que pueda ser utilizada para encontrar nuestro camino. El hipocampo derecho parece estar implicado de manera importante en esta representación, mientras que el hipocampo izquierdo lo está con la memoria verbal.

A. El hipocampo derecho se activa durante el aprendizaje sobre el medio. Estas tomografías se hicieron mientras los sujetos veían una película que describía cómo moverse por las calles de una ciudad irlandesa. La actividad durante esta tarea se comparó con la de la tarea de control donde la cámara permanecía estática y las personas y los coches pasaban ante ella. En el último caso no había un aprendizaje de las relaciones espaciales en el hipocampo y el hipocampo no se activaba. Las áreas con cambios significativos en la actividad, señaladas por la variación de la perfusión local, se indican en **amarillo** y en **naranja**. La tomografía de la izquierda es un corte coronal y la tomografía de la derecha es un corte axial; en cada panel la parte frontal del cerebro queda a la derecha y la parte occipital a la izquierda. (De Maguire y cols., 1996.)

B. El hipocampo derecho también se activa cuando los taxistas de Londres recuerdan rutas por las calles de la ciudad. Estas personas emplean mucho tiempo aprendiendo los entresijos de la red de circulación en la ciudad y son capaces de describir las rutas más cortas entre los lugares de referencia, así como los nombres de las diversas calles. Las regiones parahipocámpica e hipocámpica derechas se activan de manera significativa cuando realizan la tarea. La tomografía de la izquierda es un corte coronal y la de la derecha un corte axial; en cada recuadro la parte frontal del cerebro está a la derecha, y el lóbulo occipital a la izquierda. Las áreas con variaciones significativas de la actividad, señaladas por el cambio de la perfusión, se indican en **amarillo** y en **naranja**. (De Maguire y cols., 1996.)

C. Tres cortes anatómicos en los planos coronales (**superior izquierdo**), transverso (**superior derecho**), y sagital (**inferior derecho**) que muestran activación (**rojo**) en el hipocampo izquierdo asociada al logro de recordar palabras de una larga lista que se tenía que memorizar. A = anterior, P = posterior, I = inferior.

lenta de información a la neocorteza permitiría que los nuevos datos fueran almacenados de manera que no distorsionasen la información existente. Si las áreas de asociación son los últimos depósitos de la memoria explícita, entonces el daño de la corteza de asociación destruiría o alteraría el recuerdo de conocimiento explícito que se adquirió antes de la lesión. Esto es de hecho lo que ocurre. Los pacientes con lesiones en las áreas de asociación tienen dificultad para reconocer las caras, los objetos y los lugares de su mundo habitual. Desde luego, las lesiones de diferentes áreas de asociación ocasionan defectos específicos, ya sea en la memoria semántica o en la episódica.

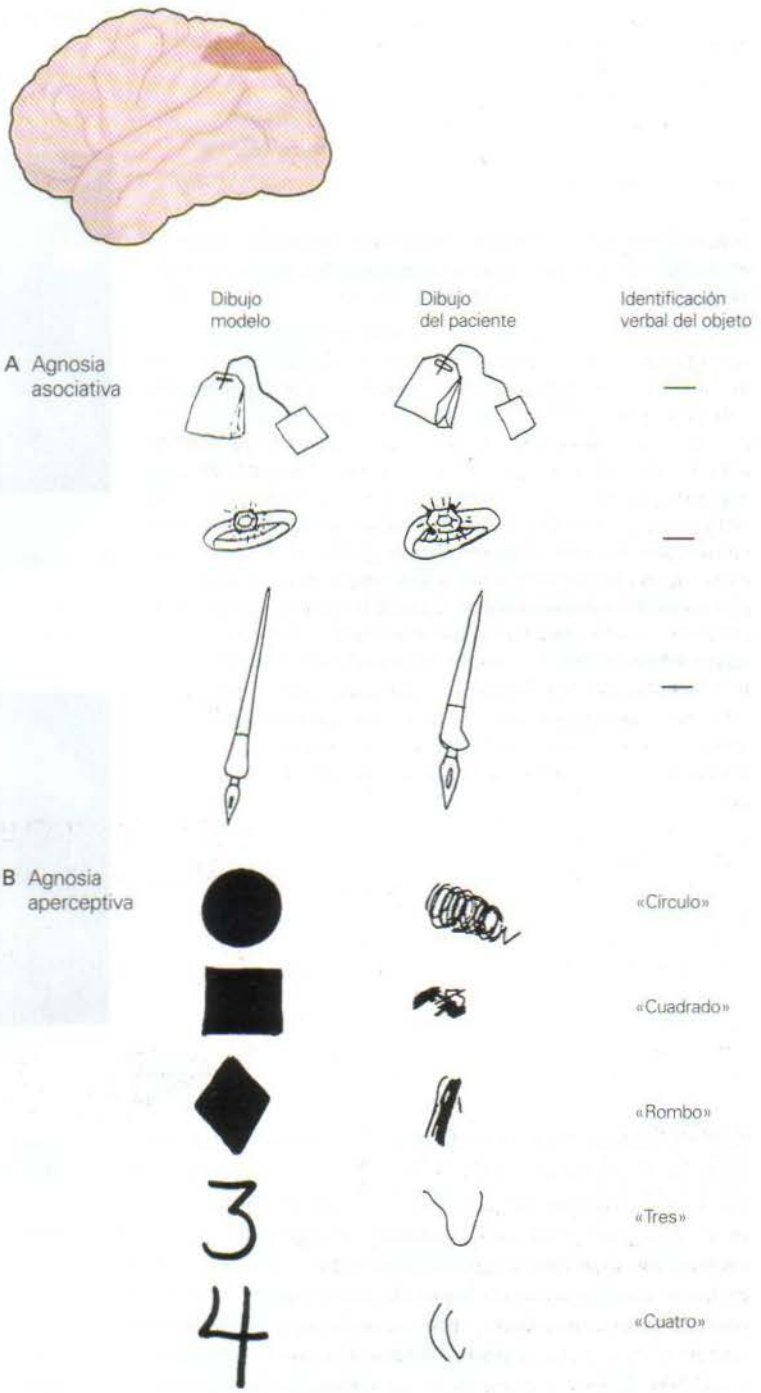


Figura 62-7. Lesiones selectivas en la corteza parietal posterior producen defectos selectivos en el conocimiento semántico. (De Farah, 1994.)

A. Un paciente con agnosia asociativa es capaz de copiar con precisión el dibujo de un sobrecito de té, un anillo y una pluma, pero es incapaz de nombrar los objetos copiados.

B. Un paciente con agnosia aperceptiva es incapaz de reproducir incluso un simple dibujo, pero sí puede nombrar los objetos de los dibujos.

El conocimiento semántico (objetivo) se almacena de forma distribuida en la neocorteza

Como hemos visto, la memoria semántica es ese tipo de memoria a largo plazo que abarca el conocimiento de los objetos, los hechos y los conceptos, así como las palabras y sus significados. Entre ellos se encuentra la denominación de objetos, las definiciones de palabras habladas y la fluidez verbal.

¿Cómo se construye el conocimiento semántico? ¿Cómo se almacena en la corteza? La organización y flexibilidad del conocimiento semántico es notable y sorprendente. Considérese una imagen visual compleja como una fotografía de un elefante. A través de la experiencia esta imagen visual se asocia a otras formas de conocimiento sobre los elefantes, por lo que finalmente cuando cerramos los ojos y evocamos la imagen del elefante, la imagen está basada en una rica representación del concepto de ele-

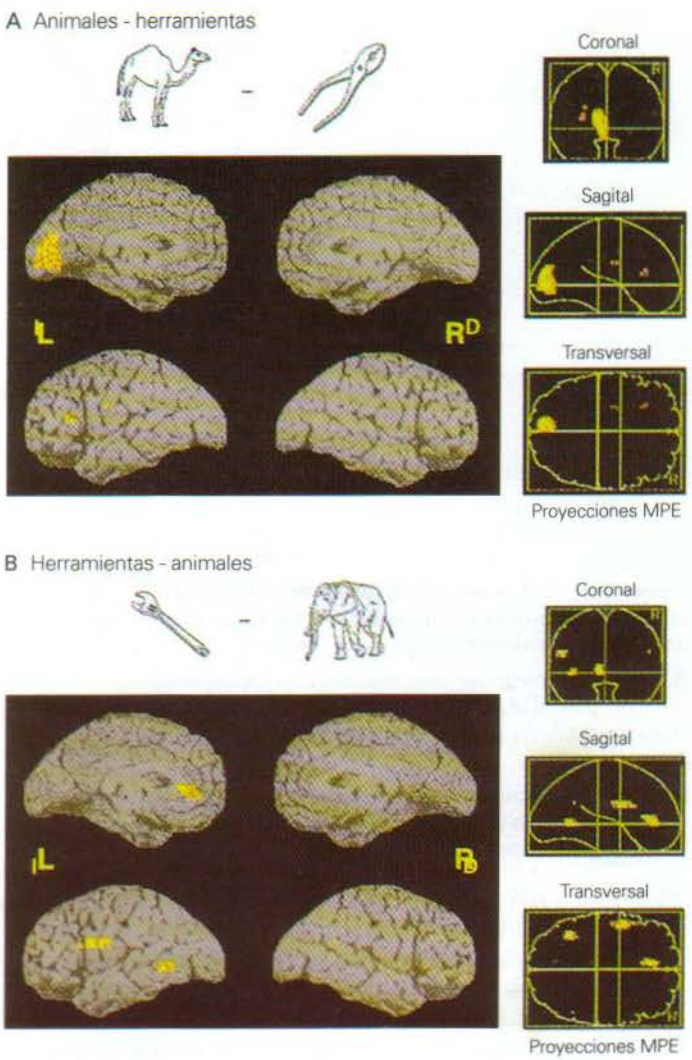


Figura 62-8. Los correlatos nerviosos del conocimiento específico de categorías son dependientes de las propiedades intrínsecas de los objetos. (De Martin y cols., 1996.)

A. Entre las regiones que se activan de manera selectiva cuando los sujetos nombran en silencio dibujos de animales se encuentran el surco calcarino, las circunvoluciones fusiformes izquierda y derecha del lóbulo temporal, el putamen izquierdo, las regiones de la ínsula izquierda y frontal inferior (área de Broca), y el cerebelo derecho lateral y medial. Las regiones activas son identificadas por el aumento del flujo sanguíneo. En el procedimiento estadístico las regiones que son activas durante la denominación tanto de los animales como de las herramientas se anulan entre sí y no muestran una señal. En el recuadro y en la parte B la pareja superior de imágenes del cerebro son vistas mediales, el par inferior son vistas laterales. **MPE** = mapas paramétricos estadísticos.

B. Las regiones activadas selectivamente cuando los sujetos nombran silenciosamente herramientas, están predominantemente en zonas del hemisferio izquierdo asociadas a movimientos de las manos y a la generación de palabras de acción.

fante. Cuantas más asociaciones hayamos hecho con la imagen de elefante, mejor *codificamos* esta imagen, y mejor recordamos las características de un elefante en el futuro. Además, estas asociaciones se agrupan en varias categorías. Por ejemplo, habitualmente sabemos que un elefante es algo vivo en lugar de algo muerto, que es un animal y no una planta, que vive en un medio determinado, y que tiene características físicas y patrones de conducta únicos y que emite un conjunto de sonidos característico. Además, sabemos que los elefantes son utilizados por los hombres para realizar ciertas tareas y que tienen un nombre específico. La palabra *elefante* se asocia con todos estos fragmentos de información, y cualquier trozo de información puede abrir el acceso a todo nuestro conocimiento sobre los elefantes.

Como ilustra este ejemplo, formamos el conocimiento semántico a través de las asociaciones a lo largo del tiempo. Se cree que la capacidad de recordar y utilizar el conocimiento —nuestra *eficiencia cognitiva*— depende de lo bien que estas asociaciones hayan organizado la información que retenemos. Como vimos por primera vez en el Capítulo 1, cuando recordamos un concepto nos viene a la mente sin problemas y de forma continua. Sin embargo, los estudios de los pacientes con daño en la corteza de asociación han mostrado que diferentes representaciones de un objeto —digamos, diferentes aspectos de los elefantes— se almacenan de forma separada. Estos estudios han dejado claro que nuestra experiencia del conocimiento como sin fisuras, ordenado y con una base de datos con referencias cruzadas es el producto de la integración de múltiples representaciones en el cerebro en muchos lugares anatómicos diferentes, cada uno implicado en un solo aspecto del concepto que vino a la mente. Por tanto, no hay un almacén de memoria semántica general; el conocimiento semántico no se almacena en una región única. Más bien, cada vez que el conocimiento sobre algo es recordado, el recuerdo se construye a partir de fragmentos diferentes de información, cada uno de los cuales se almacena en almacenes de memoria especializados (*dedicados*). Como resultado, el daño a un área especí-

fica cortical puede provocar a la pérdida de información específica y, por tanto, fragmentación del conocimiento.

Por ejemplo, la lesión en la corteza parietal posterior puede ocasionar a *agnosia visual asociativa;* los pacientes no pueden *denominar* los objetos, pero pueden *identificarlos* seleccionando el dibujo de manera correcta y pueden reproducir de manera fiel dibujos detallados del objeto (Fig. 62-7). Por el contrario, la lesión de los lóbulos occipitales y de la región que los rodea puede originar *agnosia aperceptiva visual;* los pacientes son incapaces de dibujar objetos, pero pueden nombrarlos si se les proporcionan las pistas adecuadas (Fig. 62-7).

Así como que el conocimiento verbal y visual de los objetos implica a diferentes circuitos, el conocimiento visual supone aún una mayor especialización. Por ejemplo, el conocimiento visual de las caras y de los objetos inanimados está representado en diferentes zonas de la corteza. Como hemos visto en el Capítulo 25, las lesiones en la corteza inferotemporal pueden ocasionar *prosopagnosia,* una incapacidad para reconocer las caras familiares o aprender nuevas caras, pero estas lesiones pueden dejar intactos otros aspectos del reconocimiento visual. Por el contrario, los estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) muestran que el reconocimiento de objetos activa la corteza occipitotemporal izquierda y no las áreas del hemisferio derecho asociadas con el reconocimiento facial. Por tanto, no todo nuestro conocimiento visual está representado en el mismo lugar en la corteza occipitotemporal.

Los defectos del reconocimiento de objetos de categorías específicas fueron descritos por primera vez por Rosaleen McCarthy y Elizabeth Warrington. Advirtieron que ciertas lesiones interfieren en la memoria (conocimiento) de los objetos vivos pero no con la memoria de objetos inanimados o manufacturados. Por ejemplo, el conocimiento verbal de un paciente acerca de las cosas vivas estaba muy alterado. Cuando se le pidió que definiese «rinoceronte» el paciente respondió escuetamente «animal». Pero cuando se le mostró un cuadro de un rinoceronte respondió «enorme, pesa alrededor de una tonelada, vive en África». El conocimiento semántico del mismo paciente acerca de los objetos inanimados era fácilmente accesible tanto mediante pistas verbales como visuales. Por ejemplo, cuando se le pidió que definiera «carretilla», replicó: «El objeto que tenemos aquí en el jardín para transportar piezas; las carretillas son utilizadas por las personas encargadas del mantenimiento en nuestros edificios. Pueden poner su cemento y todo tipo de cosas en ellas para transportarlas.»

Para investigar mejor el correlato nervioso del conocimiento específico de las categorías para objetos animados e inanimados, Alex Martin, Leslie Ungerleider y sus colaboradores utilizaron estudios con PET para dibujar el mapa de las regiones del cerebro normal que están asociadas con la denominación de animales y las regiones que están implicadas en la denominación de herramientas. Observaron que tanto la denominación de animales como la de herramientas implicaban la activación bilateral de los lóbulos temporales ventrales y del área de Broca. Además, el hecho de nombrar animales activaba selectivamente el lóbulo temporal medial izquierdo, una región implicada en las fases tempranas del procesamiento visual. Por el contrario, la denominación herramientas activaba el área premotora izquierda, una zona que también se activa con los movimientos de las manos, así como un área en la circunvolución temporal media izquierda que se activa cuando se pronuncian palabras de acción. Por tanto, las regiones cerebrales activas durante la identificación de objetos dependen en parte de propiedades intrínsecas de los objetos que son presentados (Fig. 62-8).

El conocimiento episódico (autobiográfico) sobre el tiempo y el lugar parece implicar a la corteza prefrontal

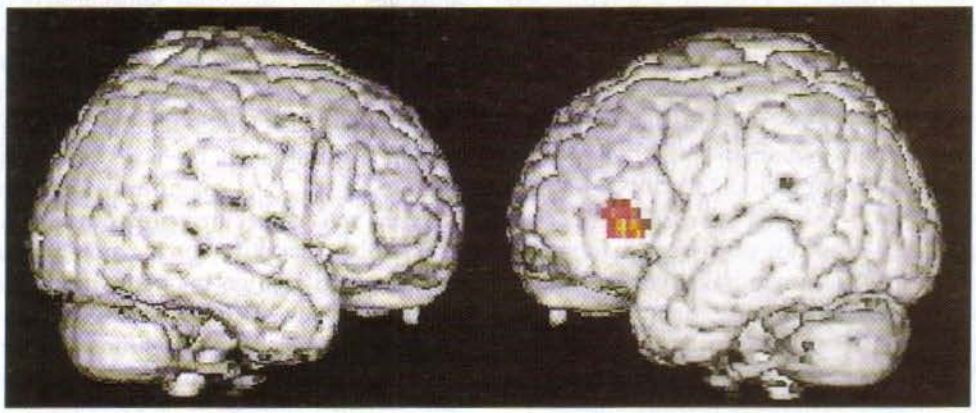
Así como algunas lesiones en las áreas de asociación multimodal interfieren en el conocimiento semántico, otras lo hacen en la capacidad para recordar cualquier acontecimiento episódico experimentado hasta unos minutos antes, entre ellos los acontecimientos dramáticos personales como accidentes y muertes en la familia que tuvieron lugar antes del traumatismo. Es llamativo que los pacientes con pérdida de memoria episódica conserven la capacidad de recordar amplias reservas del conocimiento objetivo (semántico). Un paciente podría recordar todos los hechos personales sobre sus amigos y personas famosas, como sus nombres y sus características, pero sería incapaz de recordar ningún acontecimiento específico que afecte a estos individuos.

Las áreas de la neocorteza que parecen estar especializadas en el almacenamiento a largo plazo del conocimiento episódico son las zonas de asociación de los lóbulos frontales. Estas áreas prefrontales trabajan con otras zonas de la neocorteza para posibilitar el recuerdo de cuándo y dónde sucedió un acontecimiento pretérito (Capítulo 19). Un síntoma particularmente sorprendente en los pacientes con lesión del lóbulo frontal es su tendencia a olvidar cómo se adquirió la información, un déficit llamado *amnesia de la fuente.* Puesto que tener la capacidad de asociar un fragmento de información con el tiempo y el lugar donde fue adquirido es básico para determinar con qué precisión recordamos los episodios concretos de nuestra vida, un déficit en la fuente de información interfiere de manera destacada en la precisión del recuerdo del conocimiento episódico.

El conocimiento explícito afecta al menos a cuatro procesos diferentes

Hemos aprendido tres cosas importantes sobre el conocimiento episódico y semántico. En primer lugar, no existe

A Codificación de la memoria



B Recuperación de la memoria

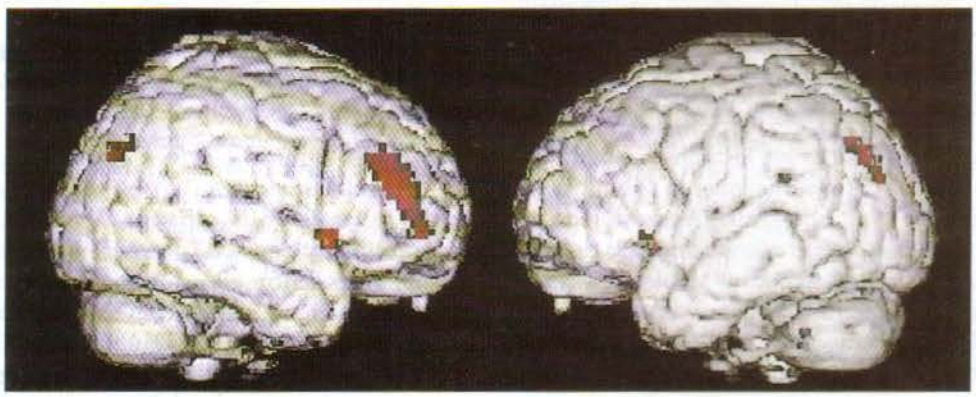


Figura 62-9. Codificación y recuperación de recuerdos episódicos. Las áreas donde la actividad del cerebro está significativamente aumentada durante la ejecución de tareas específicas de memoria se muestran en **naranja** y en **rojo** sobre proyecciones de la superficie del cerebro humano (hemisferio izquierdo a la derecha, hemisferio derecho a la izquierda).

A. La actividad de la corteza prefrontal izquierda está particularmente asociada con el proceso de codificación. Se tomaron las imágenes de los sujetos mientras intentaban memorizar palabras agrupadas en categorías: país-Dinamarca, metal-platino, etcétera.

B. La actividad en la región frontal derecha se asocia con la recuperación. Se presentó a cuatro individuos una lista de nombres de categorías y ejemplos que no se emparejaban con la categoría. Se tomaron las imágenes cuando intentaban recordar los ejemplos. Además de la activación frontal derecha, se activa también una segunda región posterior en el lóbulo parietal medial (el precuneus)

un almacén de memoria único y con un solo propósito. En segundo lugar, cualquier ítem de conocimiento tiene múltiples representaciones en el cerebro, cada una de las cuales corresponde a diferentes significados y a las que se puede acceder de manera independiente (a través de pistas visuales, pistas verbales u otras pistas sensoriales). En tercer lugar, tanto el conocimiento semántico como el episódico son el resultado de al menos cuatro tipos diferentes, pero relacionados, de procesamiento: codificación, consolidación, almacenamiento y recuperación (Fig. 62-9).

La *codificación* se refiere a los procesos por los que se presta atención y se elabora en el primer encuentro la información nueva aprendida. La extensión y la naturaleza de esta codificación son de vital importancia para determinar cómo se recordará posteriormente el material aprendido. Para que un recuerdo se mantenga y sea bien recordado, la información que llega debe ser codificada meticulosamente y en profundidad. Esto se realiza prestando atención a la información y asociándola de manera significativa y sistemática con el conocimiento que ya está bien establecido en la memoria, de manera que nos permita integrar la nueva información con lo que ya conocemos. El almacenamiento de la memoria es más potente cuando uno tiene una buena motivación.

La *consolidación* incluye los procesos que alteran la información recientemente almacenada, aún lábil, para hacerla más estable con miras al almacenamiento a largo plazo. Como veremos en el siguiente capítulo, la consolidación implica la expresión de los genes y la síntesis de nuevas proteínas, induciendo cambios estructurales que almacenan la memoria de manera estable a lo largo del tiempo.

El *almacenamiento* comprende el mecanismo y los lugares por los que la memoria se conserva a lo largo del tiempo. Una de las manifestaciones destacables del al-

Recuadro 62-1. Transformación de los recuerdos explícitos

¿Cómo de precisa es la memoria explícita? Esta cuestión fue investigada por el psicólogo Frederic Bartlett en una serie de estudios en los que se pedía a los sujetos que leyeran historias y luego las volviesen a contar. Las historias que recordaban eran más breves y más coherentes que las historias originales, lo que reflejaba la reconstrucción y la condensación del original. Los sujetos no eran conscientes de que estaban corrigiendo las historias originales, y a menudo se sentían más seguros sobre las partes corregidas que sobre las partes no corregidas de la historia que se había vuelto a contar. Los sujetos no estaban confabulando; estaban meramente interpretando el material original de manera que tuviera sentido al recordarlo.

Observaciones similares nos llevaron a creer que la memoria explícita, al menos la memoria episódica (autobiográfica), es un proceso constructivo, como la percepción sensorial. La información almacenada como memoria explícita es el producto del procesamiento por nuestro aparato perceptivo. Como vimos en capítulos anteriores, la percepción sensorial en sí misma no es un registro fiel del mundo externo sino un proceso constructivo en el que la información de entrada se reúne de acuerdo con las reglas inherentes a las vías aferentes del cerebro. Es también constructivo en la medida en que los individuos interpretan el medio externo desde el punto de vista de un punto específico en el espacio, así como desde la perspectiva de un punto específico en su propia historia. Como se analiza en el Capítulo 25, las ilusiones ópticas ilustran bien la diferencia entre la percepción y el mundo tal como es.

Además, una vez que la información se ha almacenado, el recuerdo posterior no es una copia exacta de la información almacenada originariamente. Las experiencias pasadas son utilizadas en el momento actual como pistas que ayudan al cerebro a reconstruir un acontecimiento del pasado. Durante el recuerdo utilizamos una variedad de estrategias cognitivas entre ellas la comparación, las inferencias, hábiles conjeturas, y suposiciones, para generar una memoria congruente y coherente.

macenamiento a largo plazo es que parece tener una capacidad casi ilimitada. Por el contrario, la memoria activa a corto plazo es muy limitada.

Finalmente, la *recuperación* se refiere a los procesos que permiten la recuperación y la utilización de la información almacenada. La recuperación implica reunir distintos tipos de información que se almacenan de manera separada en diferentes lugares de almacenamiento. La recuperación de la memoria es muy similar a la percepción; un proceso constructivo y por tanto sujeto a la distorsión, como la percepción está sujeta a las ilusiones (Recuadro 62-1).

La recuperación de la información es más eficaz cuando tiene lugar en el mismo contexto en el que se adquirió la información y en presencia de las mismas claves (claves de recuperación) que estaban a disposición del sujeto durante el aprendizaje. La recuperación, en particular de recuerdos explícitos, depende vitalmente de la memoria activa a corto plazo, una forma de memoria a la que ahora volveremos.

La memoria activa es una memoria a corto plazo necesaria tanto para la codificación como para el recuerdo del conocimiento explícito

¿Cómo se recuerda la memoria explícita y se trae a la conciencia? ¿Cómo la ponemos a trabajar? Se cree que tanto la codificación inicial como el último recuerdo de conocimiento explícito (y quizá también algunas formas de conocimiento implícito) necesitan el reclutamiento de información almacenada en un almacén de memoria especial a corto plazo llamado *memoria activa*. Como hemos aprendido en el Capítulo 19, se cree que la memoria activa está compuesta de tres sistemas.

Un sistema de control de la atención (o *ejecutivo central)* que se supone localizado en la corteza prefrontal (Capítulo 19), y que centra activamente la percepción en acontecimientos específicos del medio. El sistema de control de la atención tiene una capacidad muy limitada (menos de una docena de ítems).

El sistema de control de la atención regula el flujo de información a dos sistemas de repetición que, según se cree, mantienen el recuerdo para su utilización transitorio: el bucle articulatorio para el lenguaje y el bloc de notas visuoespacial para la visión y la acción. *El asa articulatoria* es un sistema de almacenamiento con una huella de memoria que decae rápidamente donde se puede mantener mediante el habla subvocal la memoria de las palabras y los números. Es este sistema el que nos permite mantener en la mente, mediante la repetición, un nuevo número de teléfono cuando nos preparamos para marcarlo. *El bloc de notas visuoespacial* representa tanto las propiedades visuales como la localización espacial de los objetos a recordar. Este sistema nos permite almacenar la imagen de la cara de una persona que encontramos en un cóctel.

La información procesada en cualquiera de estos sistemas de repetición, de memoria activa, tiene la posibilidad de acceder a la memoria a largo plazo. Se cree que los dos sistemas de repetición están localizados en partes diferentes de las cortezas de asociación posteriores. Por tanto, las lesiones de la corteza extraestriada alteran la repetición de las imágenes visuales, mientras que las lesiones en la corteza parietal alteran la repetición de las imágenes espaciales.

La memoria implícita se almacena en circuitos perceptivos, motores y emocionales

Al contrario de la memoria explícita, la memoria implícita no depende directamente de los procesos conscientes ni su recuerdo requiere la búsqueda consciente de la memoria. Este tipo de memoria se construye lentamente, a través de la repetición en muchos ensayos, y se expresa principalmente en la ejecución, no en las palabras. Ejemplos de memoria implícita son las capacidades de percepción y motoras, y el aprendizaje de ciertos tipos de procedimientos y reglas.

Diferentes formas de memoria implícita se adquieren a través de diferentes maneras de aprender y afectan a regiones cerebrales distintas. Por ejemplo, la memoria adquirida a través del condicionamiento de temor, que tiene un componente emocional, se cree que implica al núcleo amigdalino. La memoria obtenida a través del condicionamiento operante requiere el estriado y el cerebelo. La memoria adquirida a través del condicionamiento clásico, sensibilización y habituación —tres formas simples de aprendizaje que consideraremos más adelante— implica órdenes de los sistemas sensoriales y motores implicados en el aprendizaje.

La memoria implícita puede estudiarse en diversos sistemas de percepción o reflejos tanto en vertebrados como en invertebrados. Desde luego, los invertebrados simples constituyen modelos útiles para el estudio de los mecanismos nerviosos del aprendizaje implícito.

La memoria implícita puede ser no asociativa o asociativa

Los psicólogos a menudo estudian las formas implícitas de la memoria mediante la exposición de los animales a experiencias sensoriales controladas. De estos estudios han surgido dos procedimientos principales (o modelos), que han identificado dos subclases principales de memoria implícita: no asociativa y asociativa. En el aprendizaje no asociativo el sujeto aprende sobre las propiedades de un único estímulo. En el aprendizaje asociativo el sujeto aprende sobre la relación entre dos estímulos o entre un estímulo y una conducta.

El aprendizaje no asociativo tiene lugar cuando un animal o persona se expone una vez o varias a un único tipo de estímulo. En la vida diaria son frecuentes dos formas de aprendizaje no asociativo: habituación y sensibilización. La *habituación* es una disminución de la respuesta a un estímulo benigno cuando este estímulo se presenta repetidas veces. Por ejemplo, la mayoría de las personas se sobresaltan cuando escuchan por primera vez el sonido de un petardo el cuatro de julio, Día de la Independencia de los Estados Unidos, pero a medida que la celebración se desarrolla se acostumbran al ruido. La *sensibilización* (o *pseudocondicionamiento*) es la respuesta potenciada a una amplia variedad de estímulos después de la presentación de un estímulo intenso o nocivo. Por ejemplo, un animal responde de forma más enérgica a un estímulo táctil leve después de haber recibido un pellizco doloroso. Además, un estímulo de sensibilización puede anular los efectos de la habituación, un proceso conocido como *deshabituación*. Por ejemplo, después de que la respuesta de sobresalto ante un ruido ha disminuido por la habituación, se puede recuperar la intensidad de la respuesta al ruido dando un fuerte pellizco.

La sensibilización y la deshabituación no son dependientes del momento relativo del estímulo intenso y del débil; no se precisa una asociación entre los dos estímulos. No todas las formas de aprendizaje no asociativo son tan simples como la habituación o la sensibilización. Por ejemplo, el aprendizaje por imitación, un factor esencial en la adquisición del lenguaje, no tiene un elemento asociativo obvio.

Se han diferenciado también dos formas de aprendizaje asociativo basándose en los procedimientos experimentales utilizados para establecer el aprendizaje. El condicionamiento clásico implica aprender una relación entre dos estímulos, mientras que el condicionamiento operante supone aprender la relación entre la conducta de un organismo y las consecuencias de dicha conducta.

El condicionamiento clásico implica la asociación entre dos estímulos

Desde Aristóteles, los filósofos occidentales han pensado tradicionalmente que el aprendizaje se logra a través de la asociación de ideas. Este concepto fue desarrollado de manera sistemática por John Locke y la escuela filosófica de los empiristas británicos, importantes precursores de la psicología moderna. El condicionamiento clásico fue introducido en el estudio del aprendizaje a finales de siglo por el fisiólogo ruso Ivan Pavlov. Pavlov reconoció que el aprendizaje consistía frecuentemente en responder a un estímulo que en origen no desencadenaba respuesta. Cambiando el aspecto, el momento o el número de estímulos en un medio con estímulos estrechamente controlados y observando los cambios en los reflejos simples seleccionados, Pavlov estableció un procedimiento a partir del cual se podían hacer inferencias razonables sobre la relación entre los cambios en la conducta (aprendizaje) y el medio (estímulo). De acuerdo con Pavlov, lo que los animales y los hombres aprenden cuando asocian *ideas* puede ser analizado en su forma más elemental estudiando la asociación de los *estímulos*.

La esencia del condicionamiento clásico es el emparejamiento de dos estímulos. El *estímulo condicionado* (EC), como la luz, el sonido o el estímulo táctil, se elige porque produce o bien una respuesta no manifiesta o bien una débil respuesta generalmente no relacionada con la respuesta que finalmente se aprenderá. El refuerzo, o *estímulo no condicionado* (ENC), como el alimento o una des-

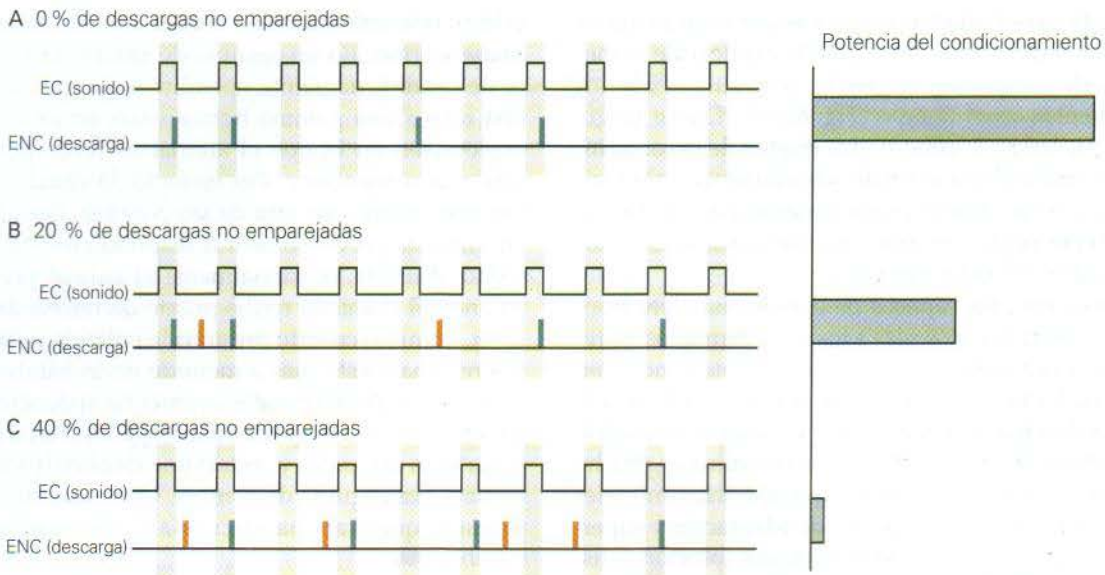


Figura 62-10. La capacidad de un estímulo condicionado (EC) de producir una respuesta condicionada clásica no es función del número de veces que el EC se empareja con un estímulo no condicionado (ENC) sino más bien del grado en que se correlacionan ambos estímulos. En este experimento con ratas se presentó a todos los animales un sonido repetido (el EC) unido a una descarga eléctrica (el ENC) en el 40 % de los ensayos (líneas verticales **azules**). Algunas veces se presentó también la descarga cuando no había el sonido (líneas verticales **rojas**). El porcentaje de estos ensayos no correlacionados variaba para los diferentes grupos.

A. Experimento en el que el ENC tuvo lugar sólo con el EC.

B-C. Ejemplos en los que el ENC se presentó en ocasiones sin el EC, bien tantas veces como el EC y el ENC se emparejaban (40 %) o bien la mitad de las veces (20 %). Después del condicionamiento en diversas circunstancias, el grado de condicionamiento se evaluó determinando cómo de eficaz era el sonido a la hora de suprimir la presión de la palanca para obtener comida. La supresión de la presión de la palanca es un signo de respuesta emocional congelada condicionada. El gráfico muestra que en las tres condiciones el par EC-ENC fue siempre del 40 %, pero el porcentaje de presentación del ENC en ausencia de la pareja EC variaba desde el 0 % al 20 % o el 40 %. Cuando la descarga eléctrica se producía sin el sonido con la misma frecuencia que con éste (40 %), el condicionamiento era escaso o nulo. Se producía algún condicionamiento cuando la descarga se producía el 20 % de las veces sin el sonido, mientras que el condicionamiento máximo tenía lugar cuando la descarga no se producía nunca sin el sonido. (Adaptado de Rescorla, 1968.)

carga en la pierna, se elige porque normalmente produce una respuesta potente, sistemática y manifiesta (la *respuesta no condicionada)*, como salivación o retirada de la pierna. Las respuestas no condicionadas son innatas; se producen sin aprendizaje. Cuando un EC se sigue de un ENC, el EC comenzará a provocar una respuesta nueva o diferente llamada *respuesta condicionada*. Si el ENC es gratificador (alimento o agua), el condicionamiento se denomina *apetitivo*; si el ENC es nocivo (una descarga eléctrica), el condicionamiento se denomina *defensivo*.

Una manera de interpretar el condicionamiento es que emparejamientos repetidos de EC y ENC provocan que el EC se convierta en una señal anticipadora del ENC. Con la experiencia suficiente, un animal responderá al EC como si estuviera anticipando el ENC. Por ejemplo, si una luz se sigue reiteradamente de la presentación de un trozo de carne, finalmente la visión de la luz en sí misma hará que el animal salive. Por tanto, el condicionamiento clásico es una manera por la que el animal aprende a predecir acontecimientos en su medio.

La intensidad o probabilidad de que tenga lugar una respuesta condicionada disminuye si el EC se presenta reiteradamente sin el ENC (Fig. 62-10). Este proceso se conoce como *extinción*. Si una luz que se ha asociado a alimento se presenta repetidas veces en ausencia de alimento, dejará progresivamente de provocar salivación. La extinción es un importante mecanismo de adaptación; sería desadaptativo para un animal continuar respondiendo a las claves en el medio que ya no son significativas. Las pruebas disponibles indican que la extinción no es lo mismo que el olvido, sino que en su lugar se aprende algo nuevo. Además, lo que se aprende no es simplemente que el EC ya no antecede al ENC, sino que el EC ahora indica que *no* se producirá el ENC.

Durante muchos años los psicólogos pensaron que el condicionamiento clásico requería sólo contigüidad, que el EC precedía el ENC en un intervalo mínimo crítico de tiempo. De acuerdo con este punto de vista, cada vez que un EC es seguido de un estímulo reforzador o de un ENC, se potencia una conexión interna entre la representación interna del estímulo y la respuesta o entre un estímulo y otro. Se creía que la fuerza de la conexión dependía de un número de emparejamientos de EC y ENC. Sin embargo esta teoría se reveló inadecuada. En la actuali-

dad hay suficientes pruebas empíricas que indican que el condicionamiento clásico no se puede explicar de manera apropiada simplemente por la contigüidad de los acontecimientos en el tiempo (Fig. 62-10). Desde luego, sería desadaptativo depender únicamente de la contigüidad en el tiempo. Si los animales aprendieran a predecir un tipo de acontecimiento simplemente porque ocurre repetidamente junto con otro, podrían asociar sucesos del medio sin utilidad o ventajas.

Todos los animales capaces de condicionamiento por asociación, desde los caracoles a los seres humanos, parecen asociar acontecimientos en su medio detectando *contingencias* reales en lugar de responder simplemente a la *contigüidad* de los acontecimientos. ¿Por qué es esta facultad en los seres humanos similar a la de animales mucho más simples? Una buena razón es que todos los animales se enfrentan a problemas comunes de adaptación y supervivencia. El aprendizaje proporciona una solución satisfactoria a este problema, y una vez que surge una solución biológica que tiene éxito, continúa siendo elegida. El condicionamiento clásico, y quizá todas las formas de aprendizaje asociativo, pueden haber surgido para capacitar a los animales a diferenciar aquellos acontecimientos que de manera fiable y predecible se producen juntos de los que sólo se asocian de manera aleatoria. En otras palabras, el cerebro parece haber desarrollado mecanismos que pueden detectar las relaciones causales en el medio, indicada por la correlación positiva o los acontecimientos asociados.

¿Qué condiciones ambientales podrían haber formado o mantenido un mecanismo de aprendizaje común a una amplia variedad de especies? Todos los animales deben ser capaces de reconocer la presa y de evitar a los predadores; deben buscar los alimentos que sean comestibles y nutritivos y evitar los que puedan ser venenosos. La información apropiada puede ser programada genéticamente en el sistema nervioso del animal (como se describe en el Capítulo 3) o bien es adquirida por medio del aprendizaje. La programación genética y del desarrollo puede proporcionar la base de conductas de microorganismos simples como las bacterias, pero los organismos más complejos como los vertebrados deben ser capaces de un aprendizaje flexible que les permita hacer frente de manera eficiente a situaciones diversas o nuevas. Debido a la complejidad de la información sensorial que procesan, los animales superiores deben establecer algún grado de regularidad en su interacción con el mundo. Un medio eficaz de hacerlo es ser capaz de detectar las relaciones causales o predictivas entre los estímulos, o entre la conducta y el estímulo.

El condicionamiento operante implica la asociación entre una conducta específica y el suceso reforzador

Un segundo modelo fundamental del aprendizaje asociativo, planteado por Edgar Thorndike y estudiado sistemáticamente por B. F. Skinner y otros, es el condicionamiento operante (también conocido como *aprendizaje por ensayo y error*). En un ejemplo de laboratorio característico de condicionamiento operante un investigador coloca una rata o una paloma hambrientas en una cámara de exploración en la que el animal es recompensado por una acción específica. Por ejemplo, la cámara puede tener una palanca en una de las paredes. Debido tanto al aprendizaje previo como a la respuesta innata y a la actividad aleatoria, ocasionalmente el animal presionará la palanca. Si el animal recibe pronto un reforzador positivo (p. ej., comida) cuando presiona la palanca, posteriormente presionará ésta más a menudo de lo habitual.

Se puede afirmar que el animal ha aprendido que entre sus muchos comportamientos (p. ej., restregarse, empinarse en dos patas y andar) uno de ellos (presionar una palanca) va seguida de comida. Con esta información es probable que el animal ejecute la acción siempre que esté hambriento.

Si pensamos en el condicionamiento clásico como en la formación de una relación predictiva entre dos estímulos (el EC y el ENC), el condicionamiento operante puede ser considerado como la formación de una relación predictiva entre un estímulo (p. ej,. comida) y un comportamiento (p. ej., presionar la palanca). Al contrario que en el condicionamiento clásico, que examina la tendencia a respuestas reflejas específicas a estímulos seleccionados, el condicionamiento operante afecta a conductas que se producen ya sea espontáneamente o sin un estímulo identificable. Las conductas operantes se dice que son *emitidas* en lugar de provocadas; cuando una conducta produce cambios favorables en el medio (cuando es recompensada o induce a la separación de un estímulo nocivo), el animal tiende a repetirla. En general, las conductas que son recompensadas tienden a ser repetidas, mientras que las conductas que se siguen de consecuencias que producen aversión, no necesariamente dolorosas (castigos o refuerzo negativo), en general no se repiten. Muchos psicólogos experimentales piensan que esta simple idea, denominada la *ley del efecto*, gobierna buena parte de la conducta voluntaria.

Dado que en el condicionamiento clásico y en el operante suponen diferentes tipos de asociación —el condicionamiento clásico implica el aprendizaje de una asociación entre dos estímulos, mientras que el condicionamiento operante supone aprender una asociación entre una conducta y su recompensa— se podría suponer que las dos formas de aprendizaje están mediadas por diferentes mecanismos nerviosos. Sin embargo, las leyes del condicionamiento clásico y el operante son bastante semejantes, lo que sugiere que las dos formas de aprendizaje pueden utilizar los mismos mecanismos nerviosos.

Por ejemplo, la cronología es importante en las dos formas de condicionamiento. En el condicionamiento operante el reforzador generalmente debe seguir muy de cerca la conducta operante. Si el reforzador se retrasa demasiado, sólo se produce un condicionamiento débil. El

intervalo óptimo entre la conducta y el reforzador depende de la tarea específica y de la especie. De manera similar, el condicionamiento clásico es, en general, deficiente si el intervalo entre los estímulos condicionado y no condicionado es demasiado largo, o si el estímulo no condicionado precede al estímulo condicionado. Además, las relaciones predictivas son igualmente importantes en ambos tipos de aprendizaje. En el condicionamiento clásico el sujeto aprende que determinado estímulo predice un acontecimiento posterior; en el condicionamiento operante el animal aprende a predecir las consecuencias de la conducta.

El aprendizaje asociativo no es aleatorio pero está limitado por la biología del organismo

Durante muchos años se pensó que el aprendizaje asociativo se podría inducir simplemente emparejando cualquiera de dos estímulos elegidos de manera arbitraria, o cualquier respuesta y reforzador. Estudios más recientes han mostrado que el aprendizaje asociativo está limitado por importantes factores biológicos.

Como hemos visto, los animales en general aprenden a asociar los estímulos que son importantes para su supervivencia. Esta manifestación del aprendizaje asociativo ilustra bien un principio que mencionamos en los primeros capítulos sobre la percepción. El cerebro no es una tabla rasa; es capaz de percibir algunos estímulos y no otros. Como resultado, puede diferenciar algunas relaciones entre las cosas en el medio y no otras. Por tanto, no todos los reforzadores son igualmente eficaces con todos los estímulos o todas las respuestas. Por ejemplo, los animales aprenden a evitar ciertos alimentos (lo que se conoce como *timidez para el cebo*, porque los animales aprenden a evitar en su medio natural los cebos que contienen veneno). Si un estímulo gustativo característico (p. ej., vainilla) se sigue de un refuerzo negativo (p. ej., náusea producida por un veneno), el animal desarrollará rápidamente una fuerte aversión hacia este sabor. Al contrario que en la mayoría de las otras formas de condicionamiento, la aversión a la comida se desarrolla incluso cuando la respuesta no condicionada (náusea inducida por un veneno) aparece transcurrido un amplio intervalo (hasta horas) después del EC (sabor específico). Esto tiene un sentido biológico, puesto que los efectos patológicos de las toxinas que ocurren de manera natural generalmente aparecen con cierto retraso.

Para la mayoría de las especies, entre ellas los seres humanos, el condicionamiento de aversión a la comida tiene lugar sólo cuando los estímulos gustativos se asocian a enfermedad subsiguiente, como náuseas y malestar. La aversión a la comida se desarrolla de manera deficiente, o no se desarrolla, si el sabor va seguido de estímulos nociceptivos o dolorosos que no producen náuseas. Por el contrario, un animal no desarrollará una aversión a un estímulo peculiar visual o auditivo que se ha asociado a náuseas. Las presiones de la evolución han predispuesto a los cerebros de diferentes especies a relacionar ciertos estímulos, o un cierto estímulo y un comportamiento, mucho más fácilmente que otros. Los factores genéticos y los de la experiencia pueden también modificar la eficacia de un reforzador en una especie. Los resultados obtenidos con un tipo particular de reforzador varían enormemente entre las especies y entre los individuos dentro de las especies, en especial en los seres humanos.

La aversión a la comida puede ser un medio por el que los seres humanos aprenden normalmente a regular su dieta para evitar las consecuencias desagradables de la alimentación inapropiada. Puede también ser inducida en circunstancias especiales, como en el malestar asociada a ciertas formas de quimioterapia del cáncer. El condicionamiento aversivo a los alimentos en la dieta normal de los pacientes podría explicar en parte la disminución del apetito de muchos pacientes con cáncer. Las náuseas que acompañan a la quimioterapia del cáncer pueden producir aversión a los alimentos que fueron degustados poco antes de recibir el tratamiento.

El cerebelo y el núcleo amigdalino participan en ciertas formas de memoria implícita

Las lesiones de varias regiones del cerebro que son importante para tipos implícitos de aprendizaje afectan a las respuestas condicionadas clásicas simples. El caso mejor estudiado es el condicionamiento clásico del reflejo palpebral protector en los conejos, una forma específica de aprendizaje motor. Un parpadeo condicionado puede establecerse emparejando un estímulo auditivo con un soplo de aire en el ojo, lo que origina un parpadeo. Richard Thompson y colaboradores observaron que la respuesta condicionada (parpadeo en respuesta a un sonido) puede ser abolida lesionando cualquiera de dos lugares. La lesión en el vermis del cerebelo, incluso una región tan pequeña como 2 mm^2, suprime la respuesta condicionada, pero no afecta a la respuesta no condicionada (parpadeo en respuesta a un soplo de aire). Curiosamente, las neuronas en la misma zona del cerebelo muestran un aumento dependiente del aprendizaje en la actividad que va íntimamente paralelo al desarrollo de la conducta condicionada. En segundo lugar, una lesión en el *nucleus interpositus*, un núcleo cerebeloso profundo, también puede abolir el parpadeo condicionado. Tanto el vermis como los núcleos profundos del cerebelo, pues, desempeñan un importante papel en el condicionamiento del parpadeo, y quizá de otras formas simples de condicionamiento clásico en las que participa el movimiento muscular esquelético.

Maseo Ito y sus colaboradores han mostrado que el cerebelo está implicado en otra forma de memoria implícita. El reflejo vestibuloocular mantiene la fijación de la imagen visual moviendo los ojos cuando la cabeza se mueve (Capítulo 41). La velocidad del movimiento de los ojos respecto a la de la cabeza (la ganancia del reflejo) no es fija, sino que puede modificarse por la experiencia. Por ejem-

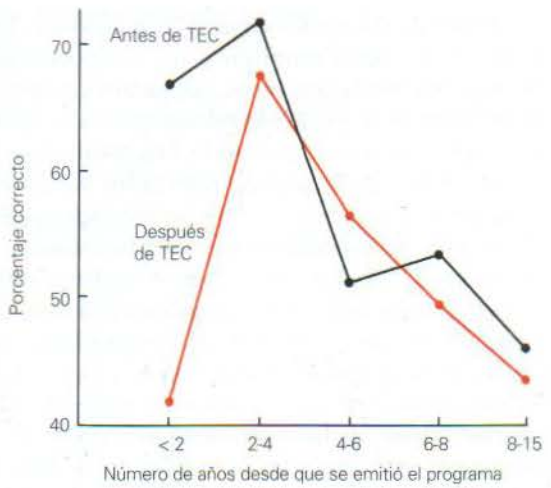


Figura 62-11. Los recuerdos recientes son más susceptibles de alterarse tras el tratamiento electroconvulsivo (TEC) que los viejos recuerdos. El gráfico muestra las respuestas de un grupo de pacientes en los que se estudió su capacidad para recordar los nombres de programas de televisión que se emitieron durante un año entre 1957 y 1972. El examen se realizó antes y después de que los pacientes recibieran TEC para el tratamiento de la depresión. Después del TEC los pacientes mostraban una pérdida significativa (aunque transitoria) de la memoria para los programas más recientes (de 1-2 años de antigüedad), pero no para los programas antiguos. (Adaptado de Squire y cols., 1975.)

plo, cuando se pone por primera vez unas gafas de aumento, los movimientos oculares provocados por el reflejo vestibuloocular no son lo suficientemente grandes como para impedir que la imagen se mueva por la retina. No obstante, con la experiencia, la ganancia del reflejo aumenta gradualmente y el ojo puede de nuevo fijar la imagen con precisión. Como sucede con el condicionamiento del parpadeo, los cambios aprendidos en el reflejo vestibuloocular requieren no sólo el cerebelo (el flóculo) sino también uno de los núcleos cerebelosos profundos (el vestibular) en el tronco encefálico (véanse Capítulos 41 y 42). Finalmente, como hemos visto en el Capítulo 50, las lesiones del núcleo amigdalino alteran el miedo condicionado.

Algunas conductas aprendidas implican tanto formas implícitas como explícitas de la memoria

El condicionamiento clásico, es eficaz asociando una respuesta refleja inconsciente con un estímulo particular y por tanto normalmente implica a formas implícitas de la memoria. Sin embargo, incluso esta forma simple de aprendizaje puede afectar también a la memoria explícita, por lo que la respuesta aprendida está mediada al menos en parte por los procesos cognitivos. Considérese el siguiente experimento. Un sujeto extiende su mano, con la palma hacia abajo, sobre una rejilla electrificada; se enciende una luz (el EC) y al mismo tiempo recibe una descarga eléctrica en un dedo: retira su mano inmediatamente (respuesta no condicionada). Después de varios ensayos de condicionamiento con luz y descarga, el sujeto retira su mano cuando únicamente se presenta la luz. El sujeto ha sido condicionado; pero, ¿qué es lo que se ha condicionado exactamente?

Parece que la luz está desencadenando un patrón específico de actividad muscular (un *reflejo)* que levanta la mano. Sin embargo, ¿qué ocurre si el sujeto coloca ahora su mano sobre la rejilla, con la palma hacia arriba, y se enciende la luz? Si se ha condicionado un reflejo específico, la luz debería producir una respuesta que mueva la mano *hacia* la rejilla. Pero si el sujeto ha adquirido información de que la luz significa «descarga de la rejilla», su respuesta debería ser congruente con esta información. De hecho, el sujeto a menudo tendrá una *respuesta adaptativa* y retirará su mano de la rejilla. Por tanto, el sujeto no aprendió simplemente a aplicar una respuesta fija a un estímulo, sino que adquirió información que el cerebro puede utilizar para elaborar una respuesta apropiada a una situación nueva.

Como este ejemplo deja claro, el aprendizaje generalmente tiene elementos tanto de aprendizaje implícito como explícito. Por ejemplo, aprender a conducir un automóvil requiere la ejecución consciente de las secuencias específicas de los actos motores necesarios para controlar el coche; con experiencia, sin embargo, la conducción se convierte en una actividad automática y no consciente. De manera similar, con la exposición repetida a un hecho (*aprendizaje semántico*), el recuerdo del mismo con las claves adecuadas se convierte en algo prácticamente instantáneo; ya no buscamos de manera consciente y deliberada nuestro recuerdo del hecho.

Tanto la memoria explícita como la implícita se almacenan en fases

Se sabe desde hace mucho tiempo que una persona que ha sido golpeada y ha quedado inconsciente pierde selectivamente la memoria para los acontecimientos que tuvieron lugar antes del impacto (amnesia retrógrada). Este fenómeno ha sido documentado a través de estudios con animales que utilizan agentes traumáticos como el electrochoque, traumatismo físico en el cerebro y fármacos que deprimen la actividad neuronal o inhiben la síntesis de proteínas en el cerebro. El traumatismo craneal en seres humanos puede producir una amnesia especialmente profunda para los acontecimientos que ocurrieron en las horas previas al mismo o, a lo sumo, días. En estos casos los viejos recuerdos permanecen relativamente inalterados. La extensión de la amnesia retrógrada, no obstante, varía según los pacientes, desde varios segundos a varios años, dependiendo de la naturaleza y la fuerza del aprendizaje, así como de la naturaleza y gravedad del acontecimiento que produjo la alteración.

Los estudios acerca de la retención de la memoria y de la alteración de la memoria apoyan un modelo frecuentemente empleado de almacenamiento de la memoria en fases. Las aferencias al cerebro se procesan en la memoria activa a corto plazo antes de ser transformados a través de una o varias fases en un almacenamiento más permanente a largo plazo. Un sistema de búsqueda y recuperación vigila el almacén de memoria y logra que la información esté disponible para tareas específicas.

De acuerdo con este modelo, la memoria puede ser alterada en diversos puntos. Por ejemplo, puede haber una pérdida de los contenidos de un almacén de la memoria; como hemos visto (Capítulo 58), en la enfermedad de Alzheimer hay en realidad disminución de células nerviosas en la corteza entorrinal. Otra posibilidad es que el mecanismo de búsqueda y recuerdo se altere por un traumatismo craneal. Esta última conclusión está apoyada por la observación de que el traumatismo a veces sólo altera la memoria de manera transitoria, puesto que hay una parte importante de la memoria de los acontecimientos pasados que se recupera de manera gradual. Si la memoria almacenada se hubiera perdido por completo, obviamente no podría ser recuperada.

Los estudios acerca de la pérdida de memoria en pacientes que han sido tratados con tratamiento electroconvulsivo (TEC) para la depresión han confirmado y ampliado los hallazgos de los experimentos con animales. Los pacientes eran examinados utilizando una prueba de memoria que podía cuantificar de forma fiable el grado de memoria para los acontecimientos relativamente recientes (1-2 años de antigüedad), los acontecimientos antiguos (3-9 años) y los muy antiguos (9-16 años). Se pedía a los pacientes que identificaran, recordando de manera voluntaria, los nombres de programas de televisión de amplia difusión durante un único año entre 1957 y 1972. Los pacientes fueron examinados antes del TEC y de nuevo después de ella (con un conjunto diferente de programas). Tanto en el período anterior como en el posterior en el TEC el recuerdo de los programas era mejor para los años más recientes. No obstante, después del TEC los pacientes experimentaron una pérdida de memoria transitoria pero importante para los programas más recientes, mientras que su recuerdo de los programas más antiguos permanecía esencialmente igual que antes de la TEC (Fig. 62-11).

Una interpretación de estos hallazgos es que hasta que los recuerdos se transforman en su forma a largo plazo, la recuperación (el recuerdo) de la memoria reciente se altera con facilidad. Una vez convertidos en su forma duradera, sin embargo, los recuerdos son relativamente estables. Con el tiempo, no obstante, tanto la memoria a largo plazo como la capacidad de recordar disminuye de manera gradual, incluso en ausencia de un traumatismo externo. Dada esta susceptibilidad a la alteración, el conjunto global de recuerdos capaz de ser rememorados cambia continuamente a lo largo del tiempo.

Varios experimentos que estudian los efectos de los fármacos sobre el aprendizaje apoyan la idea de que la memoria es dependiente del tiempo y sujeta a modificaciones cuando se forma por primera vez. Por ejemplo, dosis subconvulsivos de fármacos excitantes, como la estricnina, pueden mejorar la retención de lo aprendido en los animales, incluso cuando el fármaco se administra después de los ensayos de entrenamiento. Si el fármaco se administra al animal en la fase temprana después del entrenamiento, la retención de lo aprendido es mayor al día siguiente. No obstante, el fármaco no tiene ningún efecto cuando se da después de un largo retraso (varias horas) después del entrenamiento. Por el contrario, los inhibidores de la síntesis de proteínas bloquean selectivamente la formación de memoria a largo plazo pero no de la memoria a corto plazo, cuando se administran durante el entrenamiento.

Resumen

El estudio de la neurobiología de la memoria ha dado origen a tres generalizaciones: la memoria tiene fases, la memoria a largo plazo está representada en múltiples regiones por todo el sistema nervioso y las memorias implícita y explícita implican a diferentes circuitos neuronales.

En los distintos tipos de procesos de la memoria intervienen diferentes regiones y combinaciones de regiones en el cerebro. La memoria explícita es la base del aprendizaje de hechos y experiencias; el conocimiento que es flexible puede ser recordado por el esfuerzo consciente y se puede expresar verbalmente. Entre los procesos de la memoria implícita se encuentran formas de memoria perceptiva y motora; el conocimiento que está ligado a estímulos se expresa a través de la ejecución de tareas sin esfuerzo consciente y no se expresa con facilidad de manera verbal. La memoria implícita fluye automáticamente al hacer cosas, mientras que la memoria explícita debe recuperarse de forma deliberada.

El almacenamiento a largo plazo de la memoria explícita requiere el sistema del lóbulo temporal. En la memoria implícita participan el cerebelo y el núcleo amigdalino, y los sistemas motor y sensoriales específicos de la tarea que se aprende. Además, los procesos de la memoria de muchos tipos de aprendizaje afectan a diversas estructuras cerebrales. Por ejemplo, los cambios aprendidos del reflejo vestibuloocular parecen implicar al menos a dos lugares diferentes del cerebro, y el aprendizaje explícito afecta a estructuras neocorticales, así como a la formación del hipocampo. Además, hay razones para creer que la información está representada en numerosos lugares incluso dentro de una estructura cerebral.

Este procesamiento paralelo puede explicar en parte por qué una lesión limitada no suele abolir la memoria específica, incluso la memoria implícita simple. Otro factor importante que puede explicar la incapacidad de las

pequeñas lesiones de afectar de manera adversa a una memoria específica puede encontrarse en la propia naturaleza del aprendizaje. Como veremos en el capítulo siguiente, la memoria implica cambios funcionales y estructurales en las sinapsis de los circuitos que participan en el aprendizaje de una tarea. Aunque es probable que estos cambios sucedan sólo en determinados tipos de neuronas, la compleja naturaleza de muchas tareas hace probable que estas neuronas estén ampliamente distribuidas dentro de las vías que median las respuestas. Por tanto, algunos componentes de la información almacenada (p. ej., algunos cambios en la sinapsis) podrían permanecer inalterados por una pequeña lesión. Además, el cerebro puede tomar incluso la escasa información residual almacenada y elaborar una buena representación del original, de la misma manera que el cerebro forja normalmente la memoria consciente.

Eric R. Kandel
Irving Kupfermann
Susan Iversen

Lecturas seleccionadas

Corkin S, Amaral DG, Gonzalez RG, Johnson KA, Hyman BT. 1997. H.M.'s medial temporal lobe lesion: findings from magnetic resonance imaging. J Neurosci 17:3964-3979.

Kamin LJ. 1969. Predictability, surprise, attention, and conditioning. In: BA Campbell and RM Church (eds). *Punishment and Aversive Behavior*, pp. 279-296. New York: Appleton-Century-Crofts.

Maguire EA, Frackowiak RS, Frith CD. 1996. Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation. Proc R Soc London B 263:1745-1750.

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psych Rev 3:419-457.

Milner B. 1966. Amnesia following operation on the temporal lobes. In: CWM Whitty and OL Zangwill (eds). *Amnesia*, pp. 109-133. London: Butterworths.

Milner B, Squire LR, Kandel ER. 1998. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron 20:445-468.

Muller R. 1996. A quarter of a century of place cells. Neuron 17:813-822.

Schwartz B, Robbins SJ. 1994. *Psychology of Learning and Behavior*. 4th ed. New York: Norton.

Schacter D. 1996. *Searching For Memory. The Brain, the Mind and the Past*. New York: Harper Collins/Basic Books.

Squire LR, Kandel ER. 1999. *Memory: From Mind to Molecules*. New York: Freeman.

Squire LR, Zola-Morgan S. 1991. The medial temporal lobe memory system. Science 253:1380-1386.

Steinmetz JE, Lavond DG, Ivkovich D, Logan CG, Thompson RF. 1992. Disruption of classical eyelid conditioning after cerebellar lesions: damage to a memory trace system or a simple performance deficit? J Neurosci 12:4403-4426.

Referencias

Bartlett FC. 1932. *Remembering: a Study in Experimental and Social Psychology*. Cambridge, England: The University Press.

Blakemore C. 1977. *Mechanics of the Mind*. Cambridge, MA: Cambridge Univ. Press.

Domjan M, Burkhard B. 1986. *The Principles of Learning and Behavior*, 2nd ed. Monterey, CA: Brooks/Cole.

Drachman DA, Arbit J. 1966. Memory and the hippocampal complex II. Is memory a multiple process? Arch Neurol 15:52-61.

du Lac S, Raymond JL, Sejnowski TJ, Lisberger SG. 1995. Learning and memory in the vestibulo-ocular reflex. Annu Rev Neurosci 18:409-441.

Farah M. 1990. *Visual Agnosia*. Cambridge, MA: MIT Press.

Frackowiak RS. 1994. Functional mapping of verbal memory and language. Trends Neurosci 17:109-115.

Hebb DO. 1966. *A Textbook of Psychology*. Philadelphia: Saunders.

Martin A, Wiggs CL, Ungerleider LG, Haxby JV. 1996. Neural correlates of category-specific knowledge. Nature 379:649-652.

McCarthy, RA, Warrington EK. 1990. *Cognitive Neuropsychology: A clinical Introduction*. San Diego: Academic Press.

McClelland JL, McNaughton BL, O'Reilly RC. 1995. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. Psychol Rev 102:419-457.

McGaugh JL. 1990. Significance and remembrance: the role of neuromodulatory systems. Psychol Sci 1:15-25.

Pavlov IP. 1927. *Conditioned Reflexes: Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex*. Anrep GV, trans. London: Oxford University Press.

Penfield W. 1958. Functional localization in temporal and deep sylvian areas. Res Publ Assoc Res Ment Dis 36:210-226.

Rescorla RA. 1968. Probability of shock in the presence and absence of CS in fear conditioning. J Comp Physiol Psychol 66:1-5.

Rescorla RA. 1988. Behavioral studies of Pavlovian conditioning. Annu Rev Neurosci 11:329-352.

Skinner BE 1938. *The Behavior of Organisms: An Experimental Analysis*. New York: Appleton-Century-Crofts.

Squire LR. 1987. *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.

Squire LR, Slater PC, Chace PM. 1975. Retrograde amnesia: temporal gradient in very long term memory following electroconvulsive therapy. Science 187:77-79.

Thorndike EL. 1911. *Animal Intelligence: Experimental Studies*. New York: Macmillan.

Tulving E, Schacter DL. 1990. Priming and human memory systems. Science 247:301-306.

Warrington EK, Weiskrantz L. 1982. Amnesia: a disconnection syndrome? Neuropsychologia 20:233-248.

63

Mecanismos celulares del aprendizaje y sustrato biológico de la individualidad

El almacenamiento a corto plazo de la memoria implícita en formas simples de aprendizaje es el resultado de variaciones en la eficacia de la transmisión sináptica

- La habituación implica una depresión presináptica de la transmisión sináptica dependiente de la actividad
- La sensibilización implica la facilitación presináptica de la transmisión sináptica
- El condicionamiento clásico supone la facilitación de la transmisión sináptica que depende tanto de la actividad de la célula presináptica como de la postsináptica

En el almacenamiento a largo plazo de la memoria implícita para la sensibilización y el condicionamiento clásico participa la vía de AMPc-PKA-MAPK-CREB

- El análisis de biología molecular de la sensibilización a largo plazo revela el papel de las señales de AMPc en la memoria a largo plazo
- Los análisis genéticos del almacenamiento de la memoria implícita del condicionamiento clásico implican también a la vía de AMPc-PKA-CREB

En mamíferos la memoria explícita implica la potenciación a largo plazo en el hipocampo

- La potenciación a largo plazo en la vía de las fibras musgosas no es asociativa
- La potenciación a largo plazo en la colateral de Schaffer y en las vías perforantes es asociativa
- La potenciación a largo plazo tiene un efecto transitorio temprano y una fase tardía de consolidación.
- La interferencia genética en la potenciación a largo plazo se refleja en las propiedades de las células de lugar en el hipocampo
- La potenciación asociativa a largo plazo es importante para la memoria espacial

¿Existe un alfabeto molecular del aprendizaje?

Las variaciones en el mapa somatotópico producidas por el aprendizaje pueden contribuir a la expresión biológica de la individualidad

Las alteraciones neuronales asociadas al aprendizaje proporcionan información sobre trastornos psiquiátricos

Resumen

A LO LARGO DE TODO ESTE LIBRO hemos hecho hincapié en que el comportamiento es una función del cerebro y que el mal funcionamiento de éste genera alteraciones características del comportamiento. ¿Cómo afecta el aprendizaje al cerebro para modificar el comportamiento? ¿De qué forma se adquiere la nueva información y, una vez adquirida, cómo se retiene? En el capítulo precedente vimos que la memoria —el resultado del aprendizaje— no es un proceso simple sino que tiene por lo menos dos formas. La *memoria implícita* (*no* declarativa) es una memoria inconsciente de destrezas perceptivas y motoras, mientras que la *memoria explícita* (declarativa) es la memoria de personas, lugares y objetos que requiere una recuperación consciente.

En este capítulo examinamos los mecanismos celulares y moleculares que contribuyen a estas dos formas de memoria explorando los mecanismos que subyacen a formas implícitas simples de almacenamiento de memoria en invertebrados y las formas explícitas más complejas de los vertebrados. Señalaremos que los mecanismos moleculares de almacenamiento de la memoria están muy conservados a lo largo de toda la evolución, y que las formas más complejas de aprendizaje y memoria dependen de muchos de los mecanismos moleculares que se emplean en las formas más simples. Finalmente consideraremos la idea de que esos mecanismos contribuyen a la individualidad modificando las conexiones de las neuronas en nuestro cerebro.

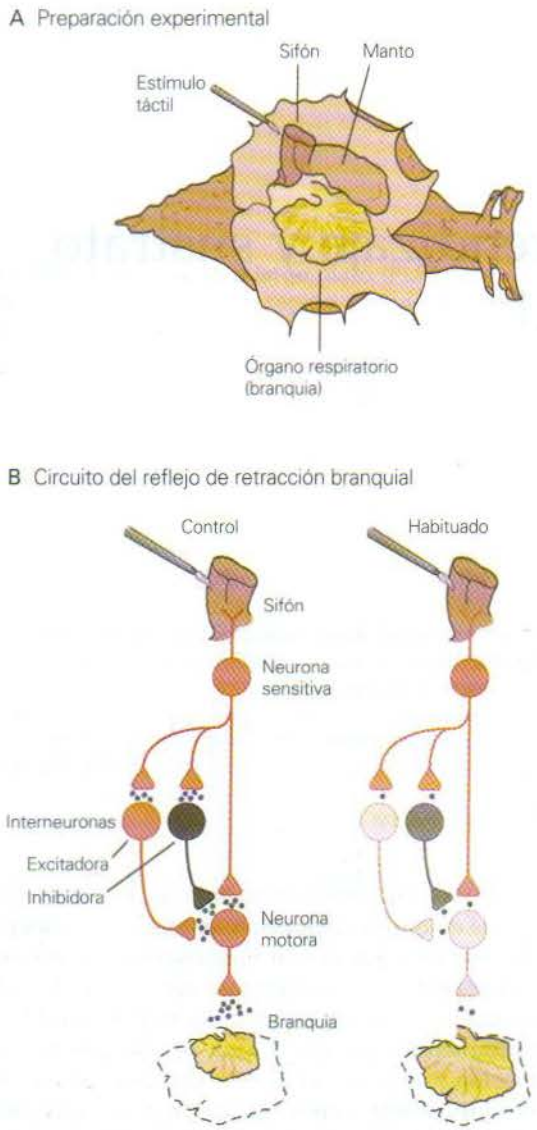


Figura 63-1. Los mecanismos celulares de la habituación se han estudiado en el reflejo de retracción branquial del caracol marino *Aplysia*.

A. La visión dorsal de *Aplysia* muestra el órgano respiratorio (branquia), cubierto normalmente por el manto. El manto termina en el sifón, un caño carnoso empleado para expeler agua de mar y desechos. Un estímulo táctil en el sifón desencadena el reflejo de retracción branquial. Los estímulos repetidos provocan habituación.

B. Este circuito simplificado muestra los elementos esenciales que participan en el reflejo de retracción branquial, así como los lugares implicados en la habituación. En este circuito unos 24 mecanorreceptores del ganglio abdominal inervan la piel del sifón. Estas células sensitivas glutaminérgicas forman sinapsis con un cúmulo de seis neuronas motoras que inervan la branquia y con varios grupos de interneuronas excitadoras e inhibidoras que establecen sinapsis sobre las neuronas motoras. (Por motivos de sencillez, aquí sólo se muestra una neurona de cada tipo.) La estimulación repetida del sifón provoca una depresión de la transmisión sináptica entre las neuronas sensitivas y motoras, así como entre ciertas interneuronas y las células motoras.

El almacenamiento a corto plazo de la memoria implícita en formas simples de aprendizaje es el resultado de variaciones en la eficacia de la transmisión sináptica

Gran parte de los progresos en el estudio celular del almacenamiento de la memoria procede del examen de formas elementales de aprendizaje: habituación, sensibilización y condicionamiento clásico. Estas modificaciones celulares se han analizado en la conducta de invertebrados simples y en diversos reflejos de vertebrados, como los reflejos de flexión, las respuestas de miedo y el parpadeo. Las formas más simples de aprendizaje implícito varían la eficacia de las conexiones sinápticas que constituyen la vía mediadora del comportamiento.

La habituación implica una depresión presináptica de la transmisión sináptica dependiente de la actividad

En la *habituación*, la forma más simple de aprendizaje implícito, un animal aprende las propiedades de un estímulo nuevo que resulta inocuo. Un animal responde primero a un estímulo nuevo prestándole atención con una serie de respuestas de orientación. Si el estímulo no es ni beneficioso ni perjudicial, el animal aprende, después de la exposición repetida, a ignorarlo.

La habituación fue investigada por primera vez por Ivan Pavlov y Charles Sherrington. Al estudiar la postura y la locomoción, Sherrington observó una disminución de la intensidad de ciertos reflejos, como la retirada de una extremidad, en respuesta a la estimulación repetida. La respuesta refleja sólo retornaba después de muchos segundos de descanso. Sugirió que esta disminución, que denominó habituación, es el resultado de la disminución de la eficacia sináptica en las vías de las neuronas motoras que han sido activadas repetidas veces.

Este problema fue investigado más tarde a nivel celular por Alden Spencer y Richard Thompson. Advirtieron paralelismos celulares y conductuales estrechos entre la habituación del reflejo medular de flexión del gato y la habituación de respuestas conductuales más complejas en seres humanos. Demostraron, a través de registros intracelulares de neuronas motoras medulares en gatos, que la habituación disminuye la fuerza de las conexiones sinápticas entre las interneuronas excitadoras y las neuronas motoras. No estaban afectadas las conexiones entre las neuronas sensitivas que inervan piel y las interneuronas.

Como la organización de las interneuronas de la médula espinal de los vertebrados es bastante compleja, resultó difícil continuar el análisis de los mecanismos celulares de la habituación en el reflejo de flexión. Para progresar en este empeño era necesario un sistema más simple. El caracol marino *Aplysia californica*, que posee un sistema nervioso simple que sólo contiene unas 20 000 neuronas centrales, constituye un sistema sencillo exce-

lente para estudiar las formas implícitas de memoria. *Aplysia* posee un repertorio de reflejos defensivos de retirar su branquia y su sifón, un pequeño caño carnoso situado por encima de la branquia que se emplea para expeler agua de mar y desechos (Figura 63-1A). Estos reflejos son similares a los que se emplean en el reflejo de retirada de la pata estudiado por Spencer y Thompson. Por ejemplo, un ligero estímulo táctil en el sifón desencadena la retracción del sifón y la branquia. Con la estimulación repetida, estos reflejos se habitúan. También se pueden sensibilizar y someter a condicionamiento clásico, como veremos más adelante.

La retracción branquial en *Aplysia* se ha estudiado con detalle. En respuesta a un estímulo táctil novedoso para el sifón, la activación de las neuronas sensitivas que inervan el sifón genera potenciales sinápticos excitadores en interneuronas y células motoras (Fig. 63-1B). Los potenciales sinápticos de las neuronas sensitivas y la interneuronas se suman tanto temporal como espacialmente para provocar la descarga repetida de las células motoras, lo que provoca la enérgica retracción refleja de la branquia. Si el estímulo se repite, los potenciales monosinápticos excitadores directos producidos por las neuronas sensitivas tanto en las interneuronas como en las células motoras se tornan progresivamente más pequeños. Por lo tanto, con la estimulación repetida varias de las interneuronas excitadoras generan también potenciales sinápticos más débiles en las neuronas motoras, con el resultado neto de que la neurona motora se activa mucho menos enérgicamente y, por lo tanto, la respuesta refleja disminuye.

¿Qué es lo que reduce la eficacia de la transmisión sináptica por las neuronas sensitivas? El análisis cuántico reveló que la disminución de la fuerza sináptica es el resultado de un descenso en el número de vesículas de transmisor liberadas de las terminales presinápticas de las neuronas sensitivas. Estas neuronas sensitivas emplean el glutamato como transmisor. El glutamato interacciona con dos tipos de receptores en las células motoras: uno similar al tipo de receptores de glutamato *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de los vertebrados y otro del tipo no NMDA (Capítulo 12). No existe variación de la sensibilidad de estos receptores con la habituación. Aún no se sabe cómo se produce esta disminución de la liberación del transmisor; se cree que en parte se debe a una disminución de la movilización de vesículas de transmisor hacia la zona activa (véase el Capítulo 14). Esta reducción puede prolongarse durante muchos minutos.

Estas variaciones *plásticas* duraderas de la fuerza funcional de las conexiones sinápticas constituyen, por tanto, los mecanismos celulares que median la memoria a corto plazo para la habituación. Como estas alteraciones se producen en varios lugares del circuito reflejo, en este caso la memoria está distribuida y almacenada por todo el circuito, no en un lugar especializado. La depresión sináptica de las conexiones realizadas por las neuronas sensitivas, las interneuronas, o ambas, constituye un mecanismo frecuente de la habituación y explica la habituación en varias respuestas de escape de cangrejos y cucarachas, así como de reflejos de sobresalto en vertebrados.

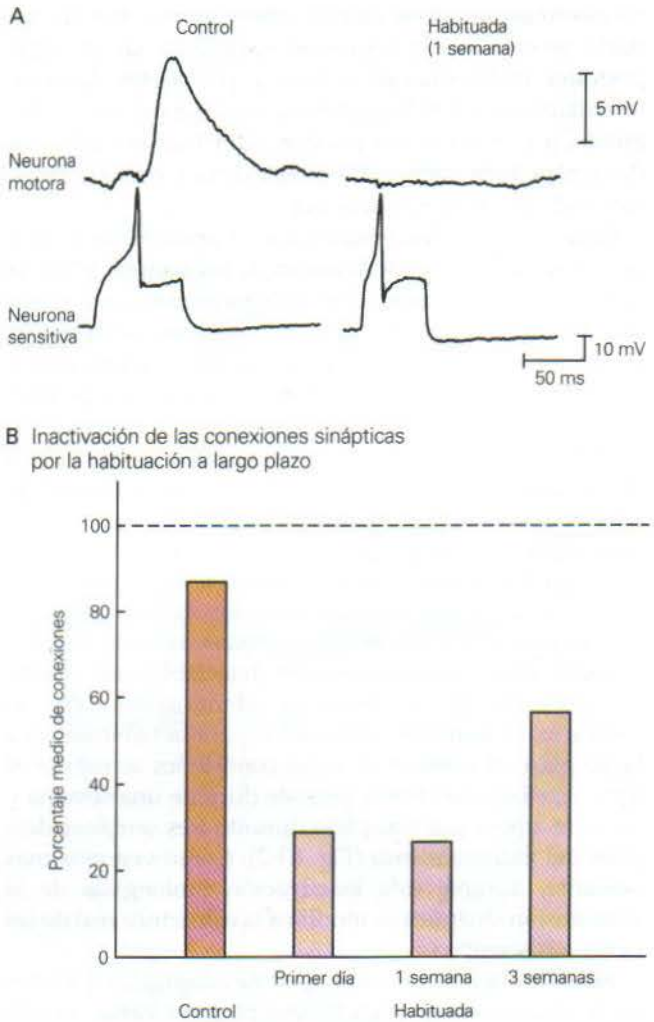


Figura 63-2. La habituación a largo plazo del reflejo de retracción branquial de *Aplysia* está representada a nivel celular por una llamativa depresión de la eficacia sináptica entre las neuronas sensitivas y motoras. (Adaptado de Castellucci y cols., 1978.)

A. Comparación entre los potenciales sinápticos en una neurona sensitiva y motora en un animal de control (no entrenado) y un animal que ha sido sometido a habituación a largo plazo. En el animal habituado, no se observa potencial sináptico en la neurona motora una semana después del entrenamiento.

B. El porcentaje medio de conexiones detectables fisiológicamente en animales habituados en tres momentos diferentes después del entrenamiento de habituación a largo plazo.

Los mecanismos sinápticos que subyacen a la habituación pueden variar de dos maneras. Primero, el lugar de la depresión puede situarse en cualquiera de entre varios lugares de sinapsis. Por ejemplo, en el reflejo de flexión de la médula espinal no existe depresión de la transmisión sináptica en las conexiones directas que establecen

las neuronas sensitivas con las interneuronas. Por el contrario, se cree que la depresión se produce en un lugar posterior: en las sinapsis realizadas por ciertas clases de interneuronas sobre las neuronas motoras del reflejo. Segundo, a la habituación pueden contribuir mecanismos diferentes de la depresión homosináptica, como la facilitación de la inhibición sináptica.

Estos estudios demuestran que el aprendizaje puede provocar variaciones de la fuerza de las sinapsis y que la duración del almacenamiento de la memoria a corto plazo está determinada por la duración del cambio sináptico. A su vez estos estudios suscitan la cuestión: ¿cuánto puede variar la efectividad de una sinapsis y cuánto tiempo puede durar el cambio? Así como una única sesión de 10 estímulos táctiles al sifón lleva a memoria a corto plazo de la habituación del reflejo de retracción branquial de *Aplysia* que dura unos minutos, cuatro sesiones de este tipo, separadas por períodos que oscilan entre varias horas y un día, generan una memoria a largo plazo que puede durar ¡hasta tres semanas! En *Aplysia* sin experiencia previa, el 90 % de las neuronas sensitivas establecen conexiones fisiológicamente detectables con neuronas motoras de la branquia identificadas. Por el contrario, en animales entrenados para la habituación a largo plazo el número de estas conexiones se reduce al 30 %; esta baja incidencia persiste durante una semana y no se recupera por completo durante tres semanas después del entrenamiento (Fig. 63-2). Como veremos más adelante, durante esta inactivación prolongada de la transmisión sináptica se modifica la estructura real de las neuronas sensitivas.

No todas las sinapsis son igual de adaptables. La fuerza de algunas sinapsis en *Aplysia* rara vez varía, incluso con la activación repetida. Sin embargo, en sinapsis que participan de forma específica en el aprendizaje y el almacenamiento de memoria, como las conexiones entre neuronas sensitivas y motoras y algunas interneuronas en el circuito del reflejo de retracción, con un entrenamiento relativamente limitado, especialmente si está espaciado de forma adecuada a lo largo de muchos minutos u horas, se pueden producir alteraciones importantes y duraderas en la fuerza de las sinapsis. El entrenamiento concentrado, en el que se administran los estímulos de habituación sucesivamente sin reposo entre las sesiones de entrenamiento, genera una sólida memoria a corto plazo, pero afecta gravemente la memoria a largo plazo. Esto demuestra un principio general de la psicología del aprendizaje: el entrenamiento espaciado suele ser mucho más eficaz que el entrenamiento concentrado para generar memoria a largo plazo.

La sensibilización implica la facilitación presináptica de la transmisión sináptica

Cuando un animal recibe repetidas veces un estímulo inocuo, aprende a habituarse a él. Por el contrario, con un estímulo *nocivo* el animal suele aprender a responder más enérgicamente no sólo a ese estímulo, sino también a otros, incluso los inocuos. Los reflejos de defensa de retracción y escape se exaltan. Esta facilitación de las respuestas reflejas, denominada *sensibilización*, es más compleja que la habituación: un estímulo aplicado en una vía produce una variación en la intensidad del reflejo de otra vía. Como la habituación, la sensibilización tiene una forma a corto plazo y otra a largo plazo. Por ello, aunque una descarga única en la cola de un animal produce una sensibilización a corto plazo que dura minutos, la sensibilización producida por cinco descargas o más en la cola dura días o semanas.

Un estímulo nocivo en la cola facilita la transmisión sináptica en varias conexiones en el circuito nervioso del reflejo de retracción branquial, incluidas las conexiones que establecen las neuronas sensitivas con las neuronas motoras y las interneuronas: las mismas sinapsis que se deprimen en la habituación. Así, una sinapsis puede participar en más de un tipo de aprendizaje y almacenar más de un tipo de memoria. Sin embargo la habituación y la sensibilización emplean mecanismos celulares dife-

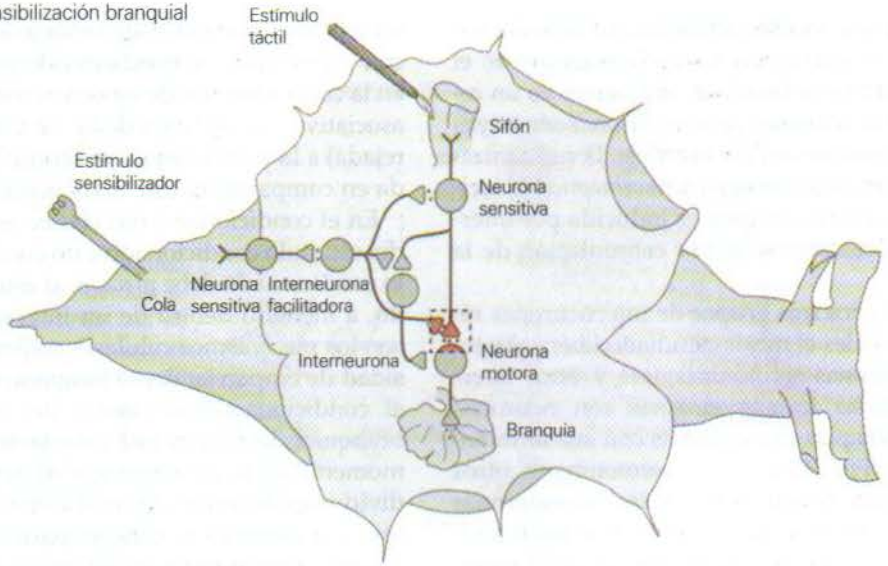
Figura 63-3. (Enfrente) **La sensibilización a corto plazo del reflejo de retracción branquial en *Aplysia* implica una facilitación presináptica.**

A. La sensibilización branquial se produce aplicando un estímulo nocivo a otra parte del cuerpo, como la cola. La estimulación de la cola activa neuronas sensitivas de la cola que excitan interneuronas facilitadoras, que forman sinapsis sobre las terminales de las neuronas sensitivas que inervan el sifón. En estas sinapsis axoaxónicas las interneuronas facilitadoras facilitan la liberación de transmisor por las neuronas sensitivas (*facilitación presináptica*).

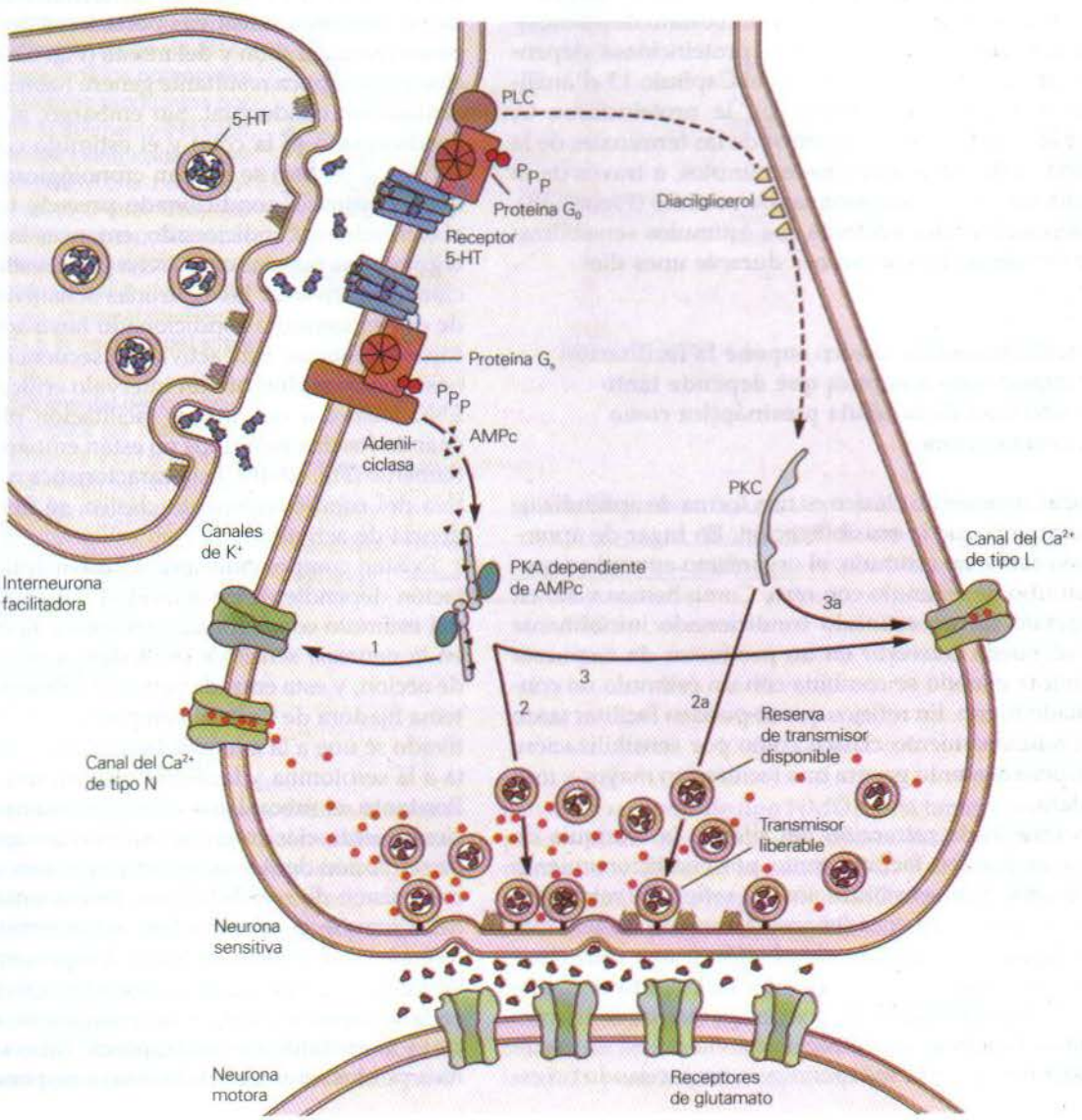
B. Se cree que la facilitación presináptica en la neurona sensitiva se produce a través de tres vías bioquímicas. El transmisor liberado por la interneurona presináptica, en este caso serotonina (**5-HT**, 5-hidroxitriptamina), se une a dos receptores. Uno engrana con una proteína G (G_s), que aumenta la actividad de la adenilciclasa. La adenilciclasa convierte el trifosfato de adenosina (ATP) en monofosfato de adenosina cíclico (**AMPc**), aumentando así el nivel de AMPc en la terminal de la neurona sensitiva. El AMPc activa la proteincinasa A dependiente de AMPc (**PKA**) uniéndose a su subunidad reguladora inhibidora, liberando de este modo su subunidad catalítica activa.

La subunidad catalítica de PKA actúa siguiendo tres vías. En la **vía 1** la subunidad catalítica fosforila los canales de K^+, disminuyendo de este modo la corriente de K^+. Esto prolonga el potencial de acción y aumenta la entrada de Ca^{2+}, aumentando así la liberación de transmisor. En la **vía 2**, las vesículas que contienen el transmisor se movilizan al depósito de transmisor liberable de la zona activa, con lo que se incrementa la eficacia de la maquinaria de liberación por exocitosis. En la **vía 3**, se abren los canales de Ca^{2+} de tipo L. La serotonina, actuando a través de un segundo receptor activa la proteína G (G_o) que activa la fosfolipasa C (**PLC**), que a su vez estimula la activación de la proteincinasa C (**PKC**) por el diacilglicerol. Las **vías 2-2a** y **3-3a** implican la acción conjunta de PKA y PKC.

A Sensibilización branquial



B Tres objetivos moleculares que participan en la facilitación presináptica



rentes para causar la alteración sináptica. La habituación a corto plazo en *Aplysia* es un *proceso homosináptico;* el proceso que disminuye la fuerza de la sinapsis es un resultado directo de la actividad de las neuronas sensitivas y sus conexiones centrales en la vía refleja. Por el contrario la sensibilización es un proceso *heterosináptico;* la facilitación de la fuerza de la sinapsis es inducida por interneuronas reguladoras activadas por estimulación de la cola.

Existen por lo menos tres grupos de interneuronas reguladoras, de los cuales el mejor estudiado libera serotonina. Las interneuronas serotoninérgicas y otras interneuronas reguladoras forman sinapsis con neuronas sensitivas, como sinapsis axo-axónicas con sus terminales presinápticas (Fig. 63-3A). La serotonina y otros transmisores reguladores liberados de las interneuronas después de una única descarga en la cola se unen a receptores específicos, que abarcan el espesor de la membrana, que activan la proteína G_{sS}, un heterotrímero que fija GTP. La proteína G_{sS} activa una adenilciclasa para producir el segundo mensajero monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), que activa la proteincinasa dependiente de AMPc (PKA) (véase en el Capítulo 13 el análisis de PKA). La PKA, junto con la proteincinasa C, facilita la liberación de transmisor de las terminales de la neurona sensitiva durante unos minutos, a través de la fosforilación de varias proteínas de sustrato (Fig. 63-3B). Como veremos más adelante, los estímulos sensibilizadores fortalecen las conexiones durante unos días.

El condicionamiento clásico supone la facilitación de la transmisión sináptica que depende tanto de la actividad de la célula presináptica como de la postsináptica

El condicionamiento clásico es una forma de aprendizaje más compleja que la sensibilización. En lugar de aprender sólo sobre un estímulo, el organismo aprende a asociar un tipo de estímulo con otro. Como hemos visto en el Capítulo 62, un estímulo condicionado inicialmente débil se puede convertir en un productor de respuesta muy eficaz cuando se combina con un estímulo no condicionado fuerte. En reflejos que se pueden facilitar tanto por condicionamiento clásico como por sensibilización, el condicionamiento genera una facilitación mayor y más duradera.

Los reflejos de retracción del sifón y la branquia de *Aplysia* se pueden facilitar tanto por condicionamiento clásico como por sensibilización. El reflejo de retracción branquial puede desencadenarse de una de las dos maneras siguientes: estimulando el sifón o una estructura vecina denominada *manto.* El sifón y el manto son inervados independientemente por dos poblaciones diferenciadas de neuronas. Por tanto, cada vía refleja se puede condicionar de forma independiente emparejando un estímulo condicionado al área adecuada (el sifón o el manto) con un estímulo no condicionado (una descarga potente en la cola). Después de este entrenamiento emparejado o asociativo, la respuesta de la vía condicionada (o emparejada) a la estimulación está considerablemente facilitada en comparación con la vía no emparejada (Fig. 63-4).

En el condicionamiento clásico es crucial el momento del estímulo condicionado y no condicionado. El estímulo condicionado debe *preceder* al estímulo no condicionado, a menudo dentro de un intervalo de 0.5 s. ¿Cuáles son los mecanismos celulares responsables de esta necesidad de emparejamiento temporal de los estímulos? En el condicionamiento clásico del reflejo de retracción branquial de *Aplysia* una característica importante es el momento de la convergencia en neuronas sensitivas individuales del estímulo condicionado (contacto con el sifón) y el estímulo no condicionado (descarga en la cola).

Como hemos visto, un estímulo no condicionado en la cola activa interneuronas facilitadoras que establecen conexiones axo-axónicas con las terminales presinápticas de las neuronas sensitivas portadoras de la información procedente del sifón y del manto (Fig. 63-4A). La facilitación presináptica resultante genera habitualmente la sensibilización conductual. Sin embargo, si el estímulo no condicionado (a la cola) y el estímulo condicionado (al sifón o al manto) se aplican cronológicamente de forma que el estímulo condicionado precede inmediatamente al estímulo no condicionado, entonces las interneuronas reguladoras puestas en marcha por el estímulo no condicionado activarán las neuronas sensitivas justo *después* de que el estímulo condicionado haya activado las neuronas sensitivas. Esta activación secuencial de las neuronas sensitivas durante un intervalo crítico por el EC y el ENC induce a una mayor facilitación presináptica que cuando los dos estímulos no están emparejados apropiadamente (Fig. 63-4B). Esta característica novedosa, privativa del condicionamiento clásico, se denomina dependencia de actividad.

Existen componentes pre y postsinápticos en la facilitación dependiente de actividad. La actividad en la vía del estímulo condicionado provoca a la entrada de Ca^{2+} en la neurona sensitiva presináptica con cada potencial de acción, y esta entrada activa la calmodulina, una proteína fijadora de Ca^{2+}. El complejo Ca^{2+}/calmodulina activado se une a la adenilciclasa, potenciando su respuesta a la serotonina y facilitando su producción de AMPc. Por tanto, el mecanismo celular presináptico del condicionamiento clásico en la vía monosináptica del reflejo de retracción de *Aplysia* es, en parte, una elaboración del mecanismo de sensibilización de esa misma vía. Esto se debe porque la adenilciclasa actúa como un *detector de coincidencia.* Es decir, reconoce la representación molecular tanto del estímulo condicionado (actividad de puntas en la neurona sensitiva y la consiguiente entrada de calcio) y el estímulo no condicionado (liberación de serotonina por los estímulos de la cola) y responde tanto al estí-

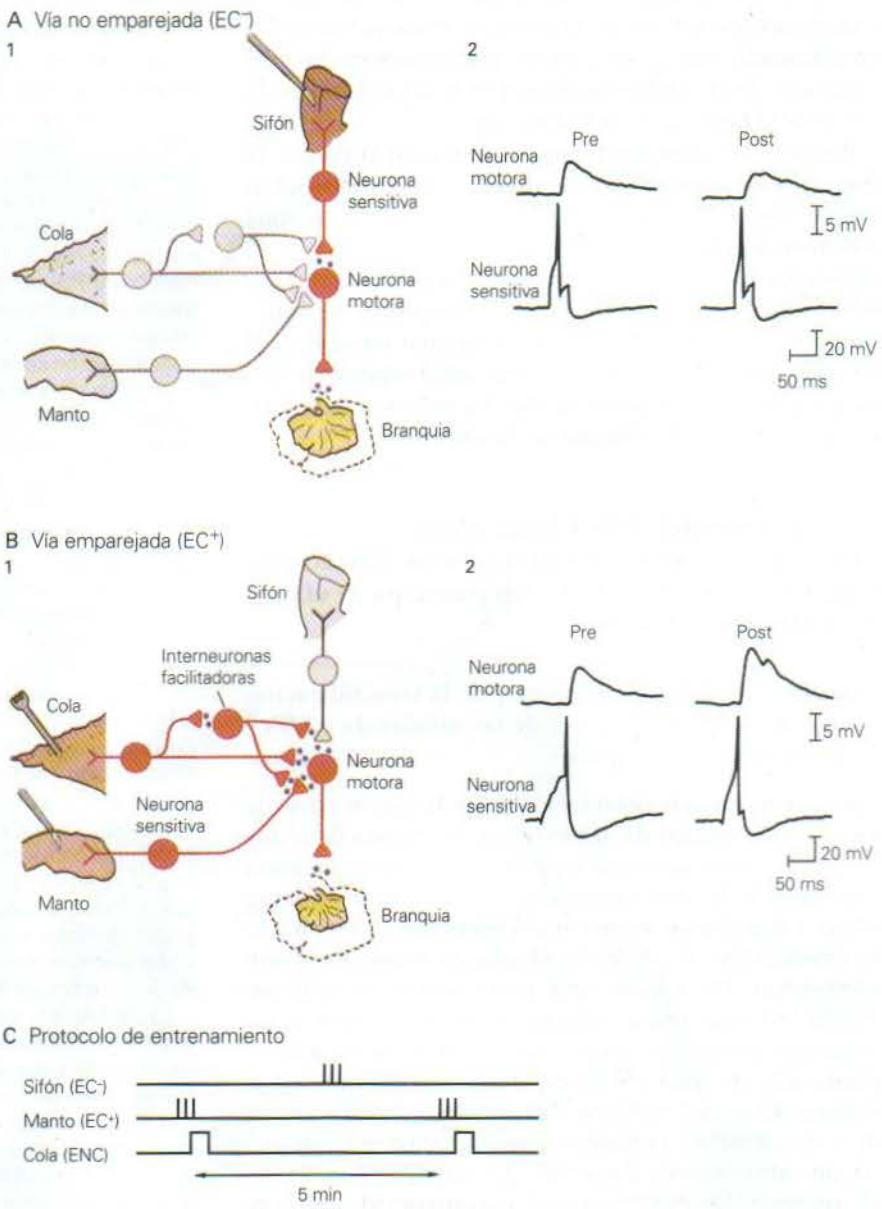


Figura 63-4. Condicionamiento clásico en el reflejo de retracción branquial en *Aplysia*. Un estímulo condicionado (**EC**) aplicado al manto se acopla a un estímulo no condicionado (**ENC**) aplicado a la cola. Como control, un EC aplicado al sifón no se empareja con el ENC. (Adaptado de Hawkins y cols., 1983.)

A. Una descarga en la cola excita las interneuronas facilitadoras que forman las sinapsis de las terminales presinápticas de las neuronas sensitivas que inervan el manto y el sifón. Éste es el mecanismo de sensibilización (A1).

B. Cuando se activa la vía del manto por un EC inmediatamente antes del ENC, los potenciales de acción de las neuronas sensitivas del manto las ceban, de forma que su respuesta a la posterior estimulación por las interneuronas facilitadoras (serotoninérgicas) de la vía del ENC es mayor. Este es el mecanismo del condicionamiento clásico; amplifica la respuesta de la vía del EC y restringe la amplificación a esa vía (B1).

Se realizaron registros de los potenciales postsinápticos excitadores producidos por las neuronas sensitivas del manto y el sifón en una neurona motora identificada, antes del entrenamiento (**Pre**) y una hora después del entrenamiento (**Post**). Después del entrenamiento, el potencial postsináptico excitador debido a la aferencia procedente de la neurona sensitiva del manto (emparejada) (B2) es considerablemente mayor que la debida a la neurona del sifón (no emparejada) (A2).

C. El protocolo experimental del condicionamiento clásico compara las respuestas de estímulos emparejados y sin emparejar mediados por las neuronas sensitivas del sifón y del manto. En las neuronas sensitivas del manto los potenciales de acción producidos por el EC están emparejados con los producidos por el ENC (estímulo de la cola). En una neurona sensitiva del sifón, los potenciales de acción generados por el EC no están emparejados con el mismo ENC.

mulo condicionado (unión a Ca^{2+}/calmodulina activada por la entrada del Ca^{2+} después de los potenciales de acción) como al estímulo no condicionado (unión a $G_{\alpha S}$ activada por la unión de serotonina a un receptor).

El componente postsináptico del condicionamiento clásico es una señal retrógrada a la neurona sensitiva. En la vía del reflejo de retracción de *Aplysia* la célula motora postsináptica tiene dos tipos de receptores de glutamato: receptores de tipo no NMDA y de tipo NMDA. Como hemos visto en el Capítulo 11, la boca extracelular del canal del receptor de tipo NMDA está tapada por Mg^{2+} al potencial de membrana de reposo. Así, en condiciones normales y durante la habituación y la sensibilización, sólo se activa el receptor no NMDA porque el receptor NMDA está bloqueado por Mg^{2+}. Sin embargo, cuando el estímulo condicionado y el estímulo condicionado están emparejados adecuadamente durante el condicionamiento clásico, la neurona motora descarga una salva completa de potenciales de acción. La despolarización de la célula postsináptica expulsa Mg^{2+} del canal del recep-

tor de tipo NMDA y el Ca^{2+} fluye hacia el interior de la célula. Se piensa que la entrada de Ca^{2+} activa vías de transmisión de señales en la célula motora que originan un mensajero retrógrado captado por las terminales presinápticas de la célula sensitiva, donde actúa facilitando aún más la liberación de transmisor.

Por lo tanto, para que tenga lugar el gran aumento de liberación de transmisor que ocurre con el condicionamiento clásico, es necesario que converjan en la neurona sensitiva del sifón tres señales: 1) activación de la adenilciclasa por la entrada de Ca^{2+}, que representa el estímulo condicionado; 2) activación de los receptores serotoninérgicos acoplados a la adenilciclasa, que representa el estímulo no condicionado, y 3) una señal retrógrada que indica que la célula postsináptica ha sido activada adecuadamente por el estímulo no condicionado.

En el almacenamiento a largo plazo de la memoria implícita para la sensibilización y el condicionamiento clásico participa la vía de AMPc-PKA-MAPK-CREB

El análisis de biología molecular de la sensibilización a largo plazo revela el papel de las señales de AMPc en la memoria a largo plazo

Como ocurre con la habituación y con la mayor parte de las restantes formas de aprendizaje, la práctica lleva a la perfección. La experiencia repetida consolida la memoria convirtiendo la forma a corto plazo en la forma a largo plazo. Estas consecuencias fisiológicas del entrenamiento repetido han sido bien estudiadas en el caso de la sensibilización. En *Aplysia*, una única sesión de entrenamiento (o una única aplicación de serotonina a las neuronas sensitivas), origina una sensibilización a corto plazo, sólo de minutos de duración, que no necesita la síntesis de nueva proteína. Sin embargo, cinco sesiones de entrenamiento producen sensibilización a largo plazo, de varios días de duración, que requiere la neosíntesis proteica. Un entrenamiento más espaciado produce sensibilización que persiste durante semanas. Estos estudios conductuales de *Aplysia* (y otros similares en vertebrados) sugieren que la memoria a corto y a largo plazo son dos procesos independientes que se superponen, que se funden uno en el otro. Varios hallazgos apuntan hacia esta interpretación.

Primero, en la sensibilización de los reflejos de retracción branquial, tanto la memoria a corto como a largo plazo implican cambios en la fuerza de conexión en varios lugares sinápticos, incluidas las conexiones sinápticas entre neuronas sensitivas y motoras (Fig. 63-5A). Segundo, en los procesos a corto y a largo plazo el aumento de la fuerza sináptica de las conexiones entre las neuronas sensitivas y motoras se debe a que se facilita la liberación del transmisor. Tercero, el mismo transmisor (la sero-

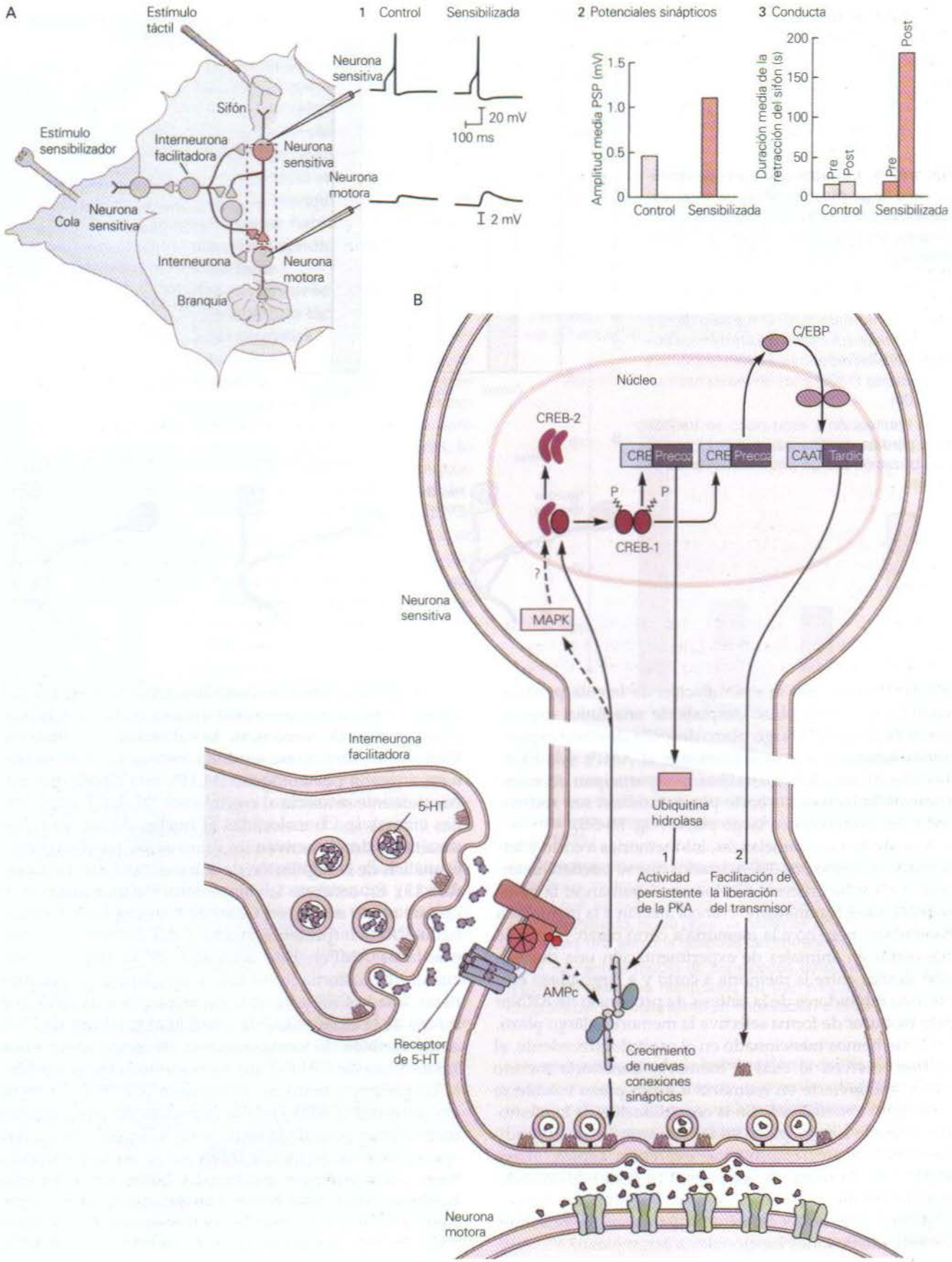
Figura 63-5. (Página de enfrente) Facilitación sináptica persistente con la sensibilización a largo plazo.

A. La sensibilización a largo plazo del reflejo de retracción branquial en *Aplysia* supone la facilitación de la liberación de transmisor en las conexiones entre neuronas sensitivas y motoras. **1.** Los registros muestran potenciales sinápticos representativos en una neurona sensitiva del sifón y una neurona motora branquial en un animal de control y en un animal al que se provocó sensibilización a largo plazo por estimulación repetida de su cola. El registro se obtuvo un día después de la terminación del entrenamiento. **2.** La amplitud media de los potenciales postsinápticos (**PPS**) en una neurona motora branquial identificada es mayor un día después del entrenamiento en los animales sensibilizados que en los controles. **3.** Aquí se mide el efecto de la sensibilización sobre el circuito del reflejo de retracción branquial y del sifón mediante la duración media de la retracción del sifón (véase la Fig. 63-1). (**Pre** = puntuación antes del entrenamiento; **post** = puntuación después del entrenamiento). El grupo experimental fue examinado un día después de terminar el entrenamiento. (Adaptado de Frost y cols., 1985.)

B. La sensibilización a largo plazo del reflejo de retracción branquial de *Aplysia* produce dos cambios importantes en las neuronas sensitivas del reflejo: la actividad persistente de la proteincinasa A y alteraciones estructurales en forma de crecimiento de nuevas conexiones sinápticas.

Tanto la facilitación a corto plazo como a largo plazo son iniciadas por una interneurona serotoninérgica. La facilitación a corto plazo (que dura entre minutos y horas) resultante de una sola descarga en la cola o un único pulso de serotonina, provoca la modificación covalente de proteínas preexistentes (vía a corto plazo). Como se muestra en la Figura 63-3, la serotonina actúa sobre un receptor postsináptico para activar la enzima adenilciclasa, que convierte el ATP en el segundo mensajero AMPc. A su vez, el AMPc activa la proteincinasa A dependiente de AMPc, que fosforila y modifica de forma covalente cierto número de proteínas diana, lo que induce una facilitación de la disponibilidad y liberación de transmisor. La duración de estas modificaciones es una medida de la memoria a corto plazo.

La facilitación a largo plazo (de uno o más días de duración) implica la síntesis de nuevas proteínas. El cambio para este mecanismo inductivo es iniciado por la proteincinasa A (**PKA**), que recluta la cinasa activada por mitógeno (**MAPK**, *mitogen-activated protein kinase*), y juntas son translocadas al núcleo (vía a largo plazo), donde la PKA fosforila la proteína fijadora del elemento de respuesta a AMPc (**CREB**, *cAMP-response binding*). Los factores de activación de la transcripción se unen a los elementos de respuesta al AMPc (**CRE**, *cAMP-response elements*), localizados en la región en dirección 5′ de dos tipos de genes inducibles por AMPc. Para activar CREB-1, la PKA necesita eliminar la acción represora de CREB-2, capaz de inhibir la capacidad de activación de CREB-1. Se piensa que la PKA media la desrepresión de CREB-2 a través de otra proteína, la MAPK. Un gen activado por CREB codifica ubiquitina hidrolasa, un componente de una proteasa de ubiquitina específica que produce la proteólisis regulada de la subunidad reguladora de PKA. Este desdoblamiento de la subunidad reguladora (inhibidora) tiene como conecuencia una actividad persistente de la PKA, que produce la fosforilación persistente de las proteínas de sustrato de la PKA, incluyendo tanto CREB-1 como la proteína que participa en el proceso a corto plazo. El segundo gen activado por CREB codifica otro factor de transcripción, **C/EBP**. Éste se une al elemento de respuesta del ADN **CAAT**, que activa genes codificadores de proteínas importantes para el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas.


A
Estímulo táctil
Sifón
Estímulo sensibilizador
Interneurona facilitadora
Neurona sensitiva
Cola
Neurona sensitiva
Interneurona
Neurona motora
Branquia
1 Control
Sensibilizada
Neurona sensitiva
20 mV
100 ms
Neurona motora
2 mV
2 Potenciales sinápticos
Amplitud media PSP (mV)
1.5
1.0
0.5
0
Control
Sensibilizada
3 Conducta
Duración media de la retracción del sifón (s)
200
150
100
50
0
Pre
Post
Pre
Post
Control
Sensibilizada
B
C/EBP
Núcleo
CREB-2
CRE
Precoz
CRE
Precoz
CAAT
Tardío
P
P
CREB-1
?
MAPK
Neurona sensitiva
Interneurona facilitadora
5-HT
Ubiquitina hidrolasa
1
Actividad persistente de la PKA
2
Facilitación de la liberación del transmisor
AMPc
Receptor de 5-HT
Crecimiento de nuevas conexiones sinápticas
Neurona motora

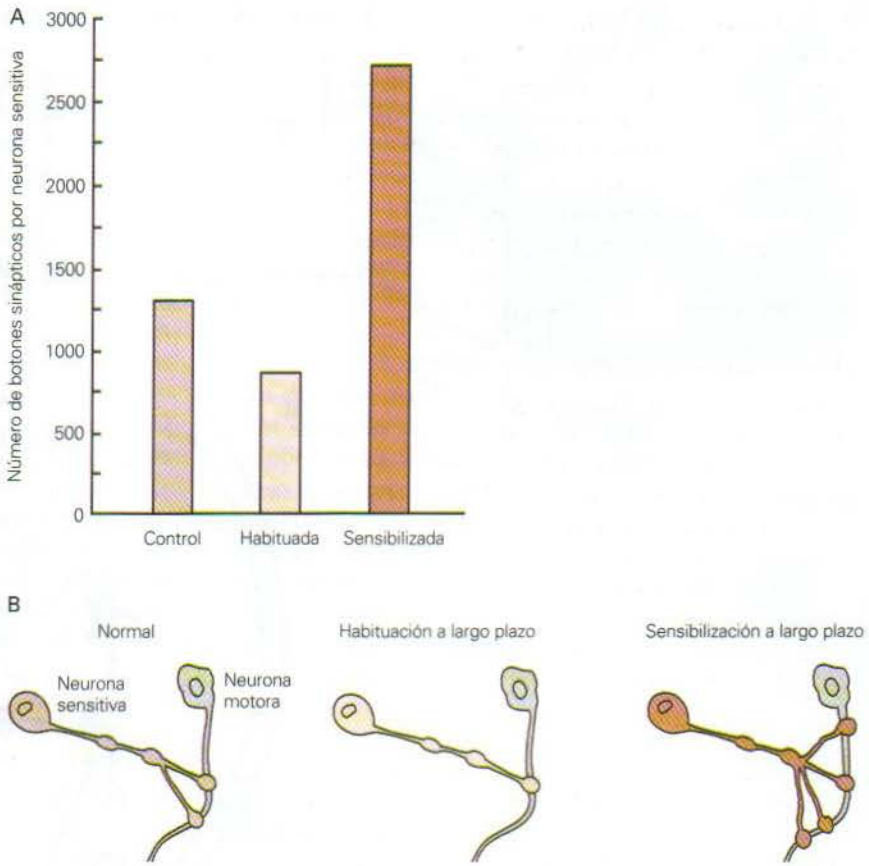


Figura 63-6. **La habituación y la sensibilización a largo plazo en *Aplysia* suponen modificaciones estructurales en las terminales presinápticas de las neuronas sensitivas.** (Adaptado de Bailey y Chen, 1983.)

A. Cuando se miden 1 día o 1 semana después del entrenamiento, el número de terminales presinápticas es máximo en los animales sensibilizados (unas 2800) respecto a los controles (1300) y los animales habituados (800).

B. La habituación a largo plazo se traduce en la pérdida de sinapsis, mientras que la sensibilización a largo plazo aumenta las sinapsis.

tonina) liberado por la estimulación de la cola produce facilitación a corto plazo después de una única exposición y facilitación a largo plazo después de cinco exposiciones repetidas o más. Finalmente, el AMPc y la PKA, dos vías de segundo mensajero que participan en sumo grado en la memoria a corto plazo, también son reclutados para la memoria a largo plazo (Fig. 63-5B).

A pesar de estas semejanzas, las memorias a corto y largo plazo son procesos diferenciados que se pueden distinguir por varios criterios. En los seres humanos, la crisis epiléptica o el traumatismo craneal afectan a la memoria a largo plazo, pero no a la memoria a corto plazo. Se puede demostrar en animales de experimentación una disociación similar entre la memoria a corto y a largo plazo empleando inhibidores de la síntesis de proteína o de ARNm para bloquear de forma selectiva la memoria a largo plazo.

Como hemos mencionado en el capítulo precedente, el proceso merced al cual la memoria transitoria a corto plazo se convierte en memoria a largo plazo estable se denomina *consolidación*. En la consolidación de la memoria implícita a largo plazo en formas simples de aprendizaje intervienen tres procesos: expresión génica, nueva síntesis de proteínas y crecimiento (o poda) de conexiones sinápticas.

¿Cómo operan los genes y proteínas en la consolidación de alteraciones funcionales a largo plazo?

Los estudios sobre la sensibilización a largo plazo del reflejo de retracción branquial indican que con la aplicación repetida de serotonina, la subunidad catalítica de PKA recluta otra cinasa segunda mensajera, la proteincinasa activada por mitógeno (MAP), una cinasa que frecuentemente se asocia al crecimiento celular. Juntas, ambas cinasas son translocadas al núcleo de las neuronas sensitivas, donde activan un interruptor genético (véase el análisis de la regulación de la transcripción en el Capítulo 13). En concreto la subunidad catalítica fosforila, y de este modo activa, un factor de transcripción denominado *CREB-1* (proteína ligadora del elemento de respuesta al AMPc). Este activador de la transcripción, cuando es fosforilado, se une a un elemento promotor denominado *CRE* (elemento de respuesta al AMPc). Por medio de la cinasa MAP la subunidad catalítica de PKA actúa también de forma indirecta aliviando las acciones inhibidoras de *CREB-2*, un represor de la transcripción.

La presencia tanto de un represor (CREB-2) como de un activador (CREB-1) de la transcripción precisamente en el primer paso de la facilitación a largo plazo sugiere que el umbral de incluir información en la memoria a largo plazo está muy *regulado*. De hecho, todos los días podemos comprobar cómo la facilidad con que se transfiere la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo varía mucho dependiendo de la atención, el estado de

ánimo y el contexto social. De hecho, cuando se alivia la acción represora de CREB-2 (inyectando por ejemplo un anticuerpo específico contra CREB-2), un único pulso de serotonina, que en condiciones normales sólo produciría una facilitación a corto plazo de algunos minutos, es capaz de producir facilitación a largo plazo, el homólogo celular de la memoria a largo plazo.

En condiciones normales, el alivio fisiológico de la acción represora de CREB-2 y la activación de CREB-1 inducen la expresión de genes situados en dirección 3′, de los cuales dos son de especial importancia: 1) la enzima ubiquitina hidrolasa carboxiterminal, que activa proteosomas para activar PKA persistentemente, y 2) el factor de transcripción C/EBP, uno de los componentes de una cascada génica necesaria para el crecimiento de nuevas unidades sinápticas. La inducción de la hidrolasa es un paso esencial en el reclutamiento de un complejo proteolítico regulado: el proteosoma dependiente de ubiquitina. Como en otros contextos celulares, la proteólisis mediada por ubiquitina produce también un cambio de estado celular, en este caso suprimiendo las limitaciones inhibidoras de la memoria. Uno de los sustratos de este proceso proteolítico es la subunidad reguladora de PKA.

La PKA está constituida por cuatro subunidades: dos subunidades reguladoras inhiben dos subunidades catalíticas (Capítulo 13). El entrenamiento a largo plazo y la inducción de la hidrolasa degrada aproximadamente el 25 % de las subunidades reguladoras (inhibidoras) en las neuronas sensitivas. El resultado es que las subunidades catalíticas siguen fosforilando proteínas importantes para facilitar la liberación de transmisores y el fortalecimiento de las conexiones sinápticas, entre otras CREB-1, mucho tiempo después del retorno al nivel basal del segundo mensajero AMPc (Fig. 63-5B). Éste es el mecanismo más simple de la memoria a largo plazo: una cinasa de segundo mensajero crucial para el proceso a corto plazo se vuelve persistentemente activa durante hasta 24 h por el entrenamiento repetido, sin requerir ninguna señal continua de ningún tipo. La cinasa se vuelve autónoma y no requiere serotonina, AMPc, ni PKA.

La segunda consecuencia de la activación de CREB-1, más duradera, es una cascada de activación génica que favorece el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas. Es este proceso de crecimiento el que proporciona el estado estable, autoperpetuado, de la memoria a largo plazo. En *Aplysia* el número de terminales presinápticas en las neuronas sensitivas de la vía de la retracción branquial aumenta y se duplica en animales sensibilizados a largo plazo, comparados con los no entrenados (Fig. 63-6). Esta modificación estructural no se limita a las neuronas sensitivas. En animales que han sido sensibilizados a largo plazo, las dendritas de las neuronas motoras crecen para dar cabida a la aferencia sináptica adicional. Estas alteraciones morfológicas no se producen en la sensibilización a corto plazo. Por el contrario la habituación a largo plazo produce una poda de las conexiones sinápticas.

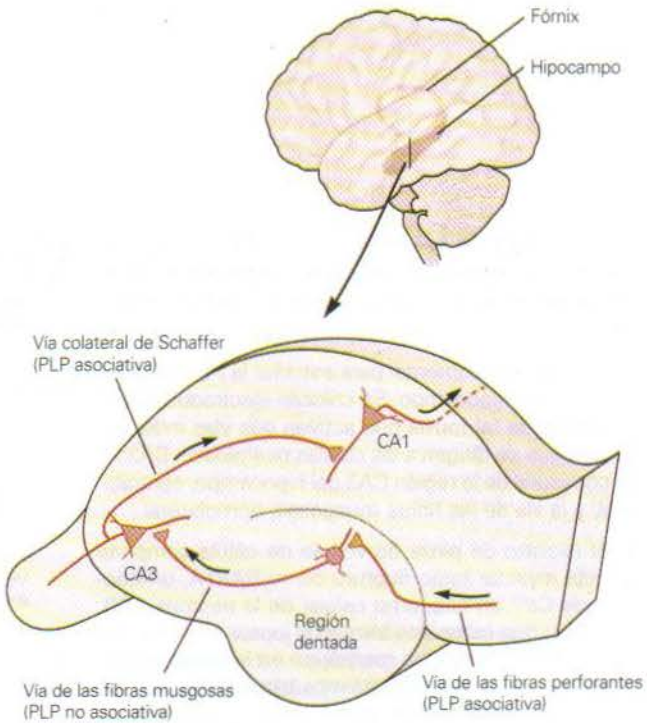


Figura 63-7. Las tres vías aferentes principales del hipocampo. (Las **flechas** denotan la dirección del flujo de impulsos.) La vía de las fibras perforantes procedente de la corteza entorrinal establece conexiones excitadoras con las células granulosas de la circunvolución dentada. Las células granulosas son el origen de los axones que forman la vía de las fibras musgosas, que conectan con las células piramidales del área CA3 del hipocampo. Las células piramidales de la región CA3 se proyectan a las células piramidales de CA1 por medio de la vía colateral de Schaffer. La potenciación a largo plazo (**PLP**) es no asociativa en la vía de las fibras musgosas y asociativa en las otras dos.

La inactivación a largo plazo de las conexiones funcionales entre neuronas sensitivas y motoras reduce el número de terminales de cada neurona en un tercio (Figura 63-6), y la proporción de terminales con zonas activas pasa del 40 al 10 %.

Los análisis genéticos del almacenamiento de la memoria implícita del condicionamiento clásico implican también a la vía de AMPc-PKA-CREB

¿En qué medida es general la función de la vía AMPc-PKA-CREB en el almacenamiento de la memoria a largo plazo? ¿Es válido para otras especies y para otros tipos de aprendizaje. La mosca de la fruta *Drosophila* es especialmente apta para la manipulación genética. Como demostraron por primera vez Seymour Benzer y sus discípulos, se puede realizar un condicionamiento clásico con *Drosophila*, y se han aislado cuatro interesantes mutaciones de genes aislados que tienen como consecuencia un déficit de aprendizaje: *dunce, rutabaga, amnesiac,* y *PKA-*

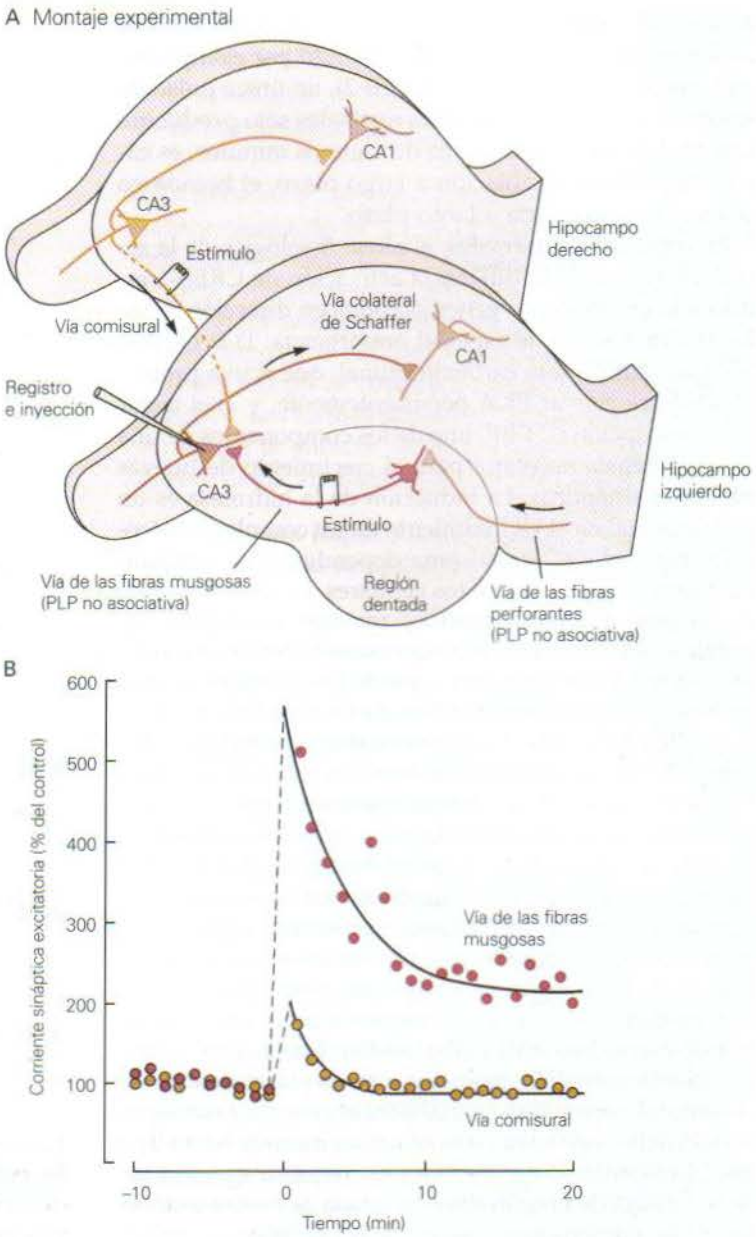


Figura 63-8. Potenciación a largo plazo (PLP) de la vía de fibras musgosas a la región CA3 del hipocampo.

A. Montaje experimental para estudiar la PLP en la región CA3 del hipocampo. Se colocan electrodos de estimulación de tal forma que activen dos vías independientes que se dirigen a las células piramidales CA3: la vía comisural de la región CA3 del hipocampo, contralateral, y la vía de las fibras musgosas, homolateral.

B. El registro de pinza de voltaje de célula completa permite inyectar tanto fluoruro como BAPTA, un quelante de Ca^{2+} en el cuerpo celular de la neurona CA3. Se piensa que estos dos fármacos juntos bloquean *todas* las vías de segundo mensajero en la célula postsináptica. A pesar de este drástico bloqueo bioquímico de la célula postsináptica, la PLP de la vía de las fibras musgosas no resulta afectada, y por lo tanto se cree que es inducida presinápticamente. Por el contrario, estas inyecciones sí que bloquean la PLP en la vía comisural. Esta vía requiere la activación del receptor *N*-metil-D-aspartato (NMDA), y en este caso la inducción de PLP es postsináptica. (Adaptado de Zalutsky y Nicoll, 1990.)

R1. Los estudios de estos mutantes han dado como resultado dos conclusiones generales. Primera, todos los mutantes que no muestran condicionamiento clásico tampoco presentan sensibilización. Segundo, los cuatro mutantes tienen un defecto en la cascada del AMPc. *Dunce* carece de fosfodiesterasa, una enzima que degrada el AMPc. El resultado es que esta mutante tiene niveles anormalmente elevados de AMPc, que se cree están situados más allá del intervalo de la regulación normal. *Rutabaga* es deficiente en la adenilciclasa dependiente de Ca^{2+}/calmoldulina por lo que su nivel basal de AMPc es bajo. *Amnesiac* carece de un péptido transmisor que actúa sobre la adenilciclasa, y *PKA-R1* es deficiente en PKA.

Más recientemente se ha empleado una estrategia genética inversa para explorar el almacenamiento de memoria en *Drosophila*. Se colocan varios transgenes (Capítulo 3) bajo el control de un promotor inducible sensible al calor, de forma que calentando y enfriando a la mosca se puede activar y desactivar un gen determinado. Este control inducible sobre la expresión génica, sobre el que volveremos más adelante en este capítulo, resulta útil para estudiar la plasticidad sináptica o conductual en animales adultos. Reduce el mínimo cualquier posible efecto que pudiera ejercer un transgén sobre el desarrollo cerebral, y nos permite descifrar el efecto selectivo del gen sobre la conducta del adulto.

El primero de estos experimentos implicaba la inducción de trasgenes que bloqueaban la subunidad catalítica de PKA. William Quinn y sus colaboradores observaron

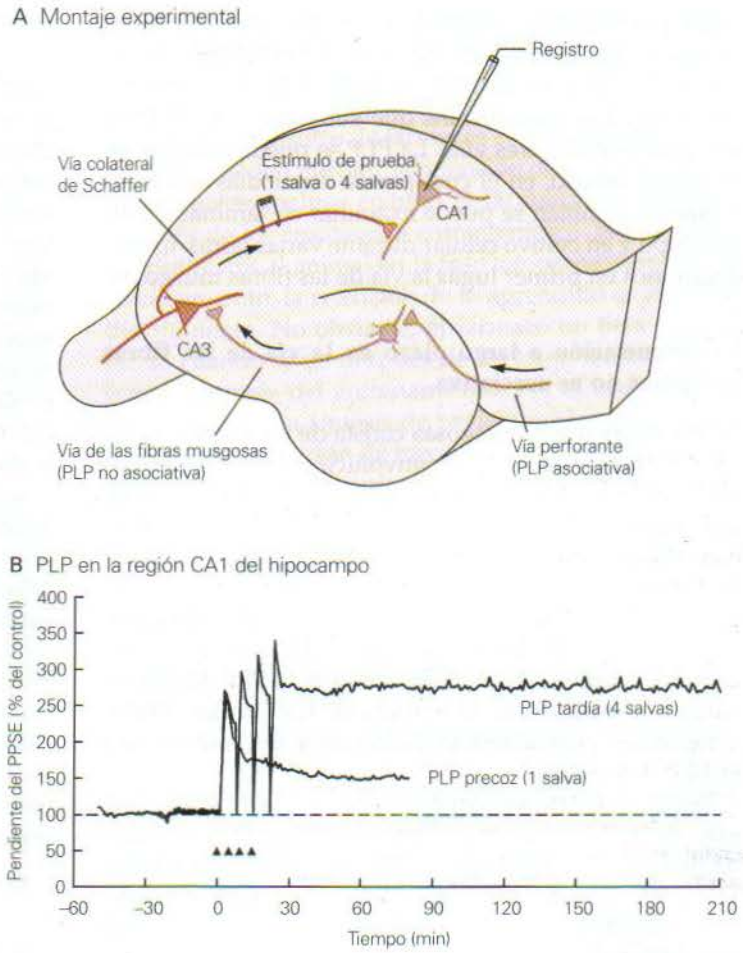


Figura 63-9. Potenciación a largo plazo (PLP) en la vía colateral de Schaffer que se dirige a la región CA1 del hipocampo.

A. Montaje experimental para estudiar la PLP en la región CA1 del hipocampo. Se estimula eléctricamente la vía colateral de Schaffer y se registra la respuesta de la población de células piramidales.

B. Comparación de la PLP precoz y tardía en una célula de la región CA1 del hipocampo. La gráfica es una representación de la pendiente (velocidad de ascenso) de los potenciales postsinápticos excitadores (**PPSE**) en la célula en función del tiempo. Se registraron los potenciales postsinápticos excitadores desde el exterior de la célula. Se administró un estímulo de prueba cada 60 segundos a las colaterales de Schaffer. Para desencadenar la PLP precoz se administró una sola salva de estímulos durante 1 s a 100 Hz. Para desencadenar la PLP tardía se administraron 4 salvas separadas 10 minutos. La PLP precoz resultante dura 2-3 horas, mientras que la PLP tardía dura 24 horas o más.

que el bloqueo de la acción de la PKA, incluso de forma transitoria, interfiere en la capacidad de aprender y de formar memoria a corto plazo de la mosca. Se observó un trastorno similar del aprendizaje y la memoria en un mutante de una *Drosophila* homólogo a la subunidad catalítica de PKA. Estos experimentos indican que la importancia de la vía de transducción de señales del AMPc es crucial para el aprendizaje asociativo y la memoria a corto plazo en *Drosophila*.

La memoria a largo plazo después del entrenamiento repetido en *Drosophila* requiere también la síntesis de proteína nueva. *Drosophila* expresa tanto un activador de CREB como un represor CREB-2. Jerry Yin, Yim Tully y sus colaboradores descubrieron que la expresión excesiva del represor (CREB-2), del que se supone que impide la expresión de genes activados por AMPc, bloquea de forma selectiva la memoria a largo plazo sin interferir en el aprendizaje o en la memoria a corto plazo. Por el contrario, la expresión excesiva de activador de CREB genera en una memoria a largo plazo inmediata, incluso con un procedimiento de entrenamiento que sólo produce memoria a largo plazo en moscas de tipo natural.

En mamíferos la memoria explícita implica la potenciación a largo plazo en el hipocampo

¿Qué mecanismos se emplean para almacenar la memoria explícita, la información sobre personas, lugares y objetos? Un componente importante del sistema temporal medial de los vertebrados superiores implicado en el almacenamiento de la memoria explícita es el hipocampo (Capítulo 62). Como demostró por primera vez Per Andersen, el hipocampo posee tres vías principales: 1) la *vía perforante*, que se proyecta desde la corteza entorrinal a las células granulosas de la circunvolución dentada; 2) *la vía de las fibras musgosas*, que contiene los axones de las células granulosas y que se dirige a las células piramidales de la región CA3 del hipocampo; 3) la *vía colateral de Schaffer*, que consiste en colaterales excitadoras de las células piramidales de la región CA3 y que termina en las células piramidales de la región CA1 (Fig. 63-7).

En 1973, Timothy Bliss y Terje Lom descubrieron que cada una de estas vías es muy sensible a la historia de actividad previa. Una breve salva de estímulos de alta frecuencia (una tetania) en cualquiera de las tres vías sinápticas importantes aumenta la amplitud de los poten-

ciales postsinápticos excitadores en las neuronas hipocámpicas diana. Esta facilitación recibe el nombre de *potenciación a largo plazo* (PLP; en inglés *LTP; long-term potenciation*). Los mecanismos que subyacen a la PLP no son iguales en las tres vías. La PLP se puede estudiar en el animal intacto, en el cual puede durar días e incluso semanas. También se puede examinar en láminas de hipocampo y en cultivo celular durante varias horas. Consideraremos en primer lugar la vía de las fibras musgosas.

La potenciación a largo plazo en la vía de las fibras musgosas no es asociativa

La vía de las fibras musgosas consta de los axones de las células granulosas de la circunvolución dentada. Las terminales de las fibras musgosas liberan glutamato como transmisor, que se une tanto a los receptores NMDA como los no NMDA en las células piramidales diana. Sin embargo, en esta vía los receptores NMDA sólo desempeñan un papel secundario en la plasticidad sináptica en la mayor parte de las condiciones; el bloqueo de los receptores NMDA carece de efecto sobre la PLP. De forma similar, el bloqueo de la entrada de Ca^{2+} en las células piramidales postsinápticas de la región CA3 no afecta a la PLP (Fig. 63-8).

Por el contrario se ha observado que la PLP en la región de la vía de las fibras musgosas depende de la entrada de Ca^{2+} en la célula *presináptica* después de la tetania. La penetración de Ca^{2+} parece activar la adenilciclasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina, aumentando así el nivel de AMPc y activando la PKA en la neurona presináptica, como ocurre en las neuronas sensitivas de *Aplysia* durante el aprendizaje asociativo. Además, la PLP de las fibras musgosas puede regularse por una aferencia asociativa. Esta aferencia es noradrenérgica e involucra a los receptores β-adrenérgicos, que activan la adenilciclasa, como hace la aferencia serotoninérgica en *Aplysia*.

La potenciación a largo plazo en la colateral de Schaffer y en las vías perforantes es asociativa

La vía colateral de Schaffer conecta las células piramidales de la región CA3 del hipocampo con las de la región CA1 (Capítulo 5 y Figs. 63-7 y 63-9A). Al igual que las terminales de las fibras musgosas, las terminales de las colaterales de Schaffer también emplean como transmisor el glutamato, pero la PLP en la vía colateral de Schaffer requiere la activación del tipo NMDA de receptor de glutamato (Figs. 63-9B y 63-10). Por lo tanto, la PLP de las células CA1 posee dos rasgos característicos que la diferencian de la PLP en la vía de las fibras musgosas, y los dos derivan de las propiedades conocidas del receptor NMDA.

Primero, la PLP de la vía colateral de Schaffer requiere en los casos típicos la activación de varios axones aferentes juntos, una característica denominada *cooperatividad*. Esta característica deriva del hecho de que el canal-receptor NMDA se vuelve funcional y conduce el Ca^{2+} sólo cuando se cumplen dos condiciones: el glutamato se ha de unir al receptor NMDA postsináptico *y* el potencial de membrana de la célula postsináptica tiene que estar lo suficientemente despolarizado por la descarga cooperativa de varios axones aferentes como para expulsar el Mg^{2+} de la boca del canal (Figura 63-10). Sólo cuando el Mg^{2+} es expulsado puede producirse el flujo de Ca^{2+} al interior de la célula postsináptica. La entrada de calcio inicia la facilitación persistente de la transmisión sináptica activando dos proteincinasas de serina-treonina dependientes de calcio: la proteincinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina y la proteincinasa C; así como PKA y la proteincinasa de tirosina fyn.

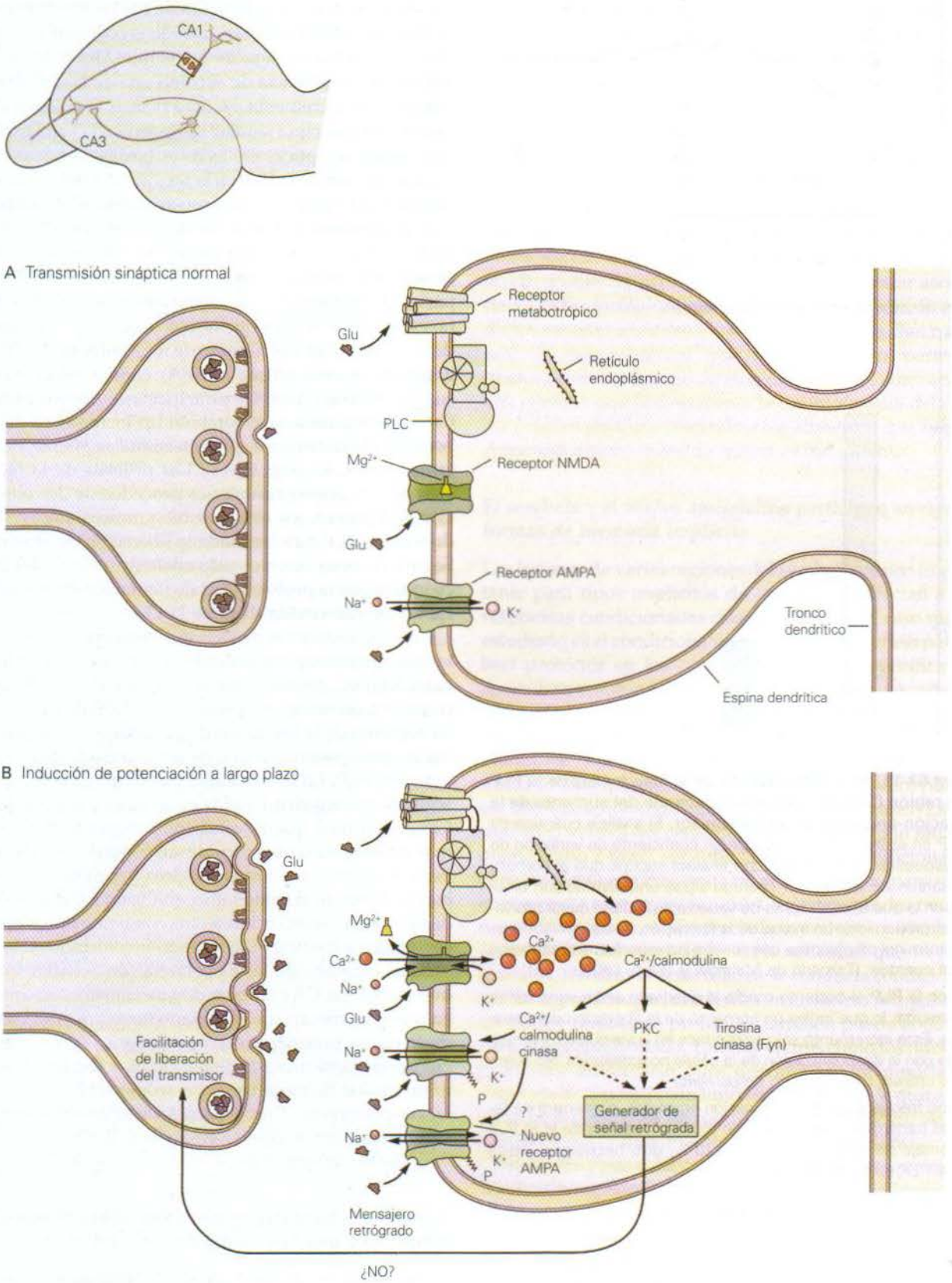
Segundo, en la vía de colateral de Schaffer la PLP requiere actividad concomitante de las células presinápticas y postsinápticas para despolarizar adecuadamente la célula postsináptica, una características que se denomina *asociatividad*. Como hemos visto, para iniciar la entrada de Ca^{2+} en la célula postsináptica se necesita una aferencia presináptica de potencia suficiente como para activar la célula postsináptica.

El hallazgo de que la PLP en la vía colateral de Schaffer requiere la activación simultánea de la neurona presináptica y postsináptica constituye una prueba directa de la *ley de Hebb*, propuesta por el fisiólogo Donald Hebb

Figura 63-10. (Página de enfrente) Modelo de inducción de la fase precoz de la potenciación a largo plazo. De acuerdo con este modelo, los canales receptores NMDA y no NMDA están localizados próximos entre sí en las espinas dendríticas.

A. Durante la transmisión sináptica normal, de baja frecuencia, se libera glutamato (**Glu**) de la terminal presináptica y actúa tanto sobre los receptores-canales NMDA como no NMDA. En este caso los receptores no NMDA son de tipo AMPA. El Na^+ y el K^+ fluyen a través de los canales no NMDA pero no por los canales NMDA, debido al bloqueo de este canal por el Mg^{2+} al potencial de reposo de la membrana.

B. Cuando la membrana postsináptica se despolariza por la acción de los receptores-canales no NMDA, como sucede en la tetania de alta frecuencia que induce PLP, la despolarización alivia el bloqueo del canal NMDA por el Mg^{2+}. Esto permite la penetración de Ca^{2+} a través del canal NMDA. La subsiguiente elevación del Ca^{2+} en la espina dendrítica dispara las cinasas dependientes de calcio (Ca^{2+}/calmodulina cinasa y proteincinasa C) y la tirosina cinasa Fyn que juntas inducen PLP. La Ca^{2+}/calmodulina cinasa fosforila los receptores canales no NMDA y aumenta su sensibilidad al glutamato, activando de este modo algunos canales receptores de otro modo silentes. Estas alteraciones hacen una contribución postsináptica al mantenimiento de la PLP. Además, una vez que se ha producido PLP, se piensa que la célula postsináptica libera, de formas que todavía se desconocen, una serie de mediadores retrógrados, uno de los cuales se cree que es el óxido nítrico, que actúan sobre proteincinasas de la terminal presináptica para iniciar la facilitación de la liberación del transmisor que contribuye a la PLP.


CA1
CA3
A Transmisión sináptica normal
Glu
Receptor metabotrópico
Retículo endoplásmico
PLC
Mg^{2+}
Receptor NMDA
Glu
Receptor AMPA
Na^+
K^+
Tronco dendrítico
Espina dendrítica
B Inducción de potenciación a largo plazo
Glu
Facilitación de liberación del transmisor
Mg^{2+}
Ca^{2+}
Na^+
Glu
Na^+
Na^+
K^+
K^+
K^+
P
P
Ca^{2+}
Ca^{2+}/calmodulina
Ca^{2+}/ calmodulina cinasa
PKC
Tirosina cinasa (Fyn)
?
Generador de señal retrógrada
Nuevo receptor AMPA
Mensajero retrógrado
¿NO?

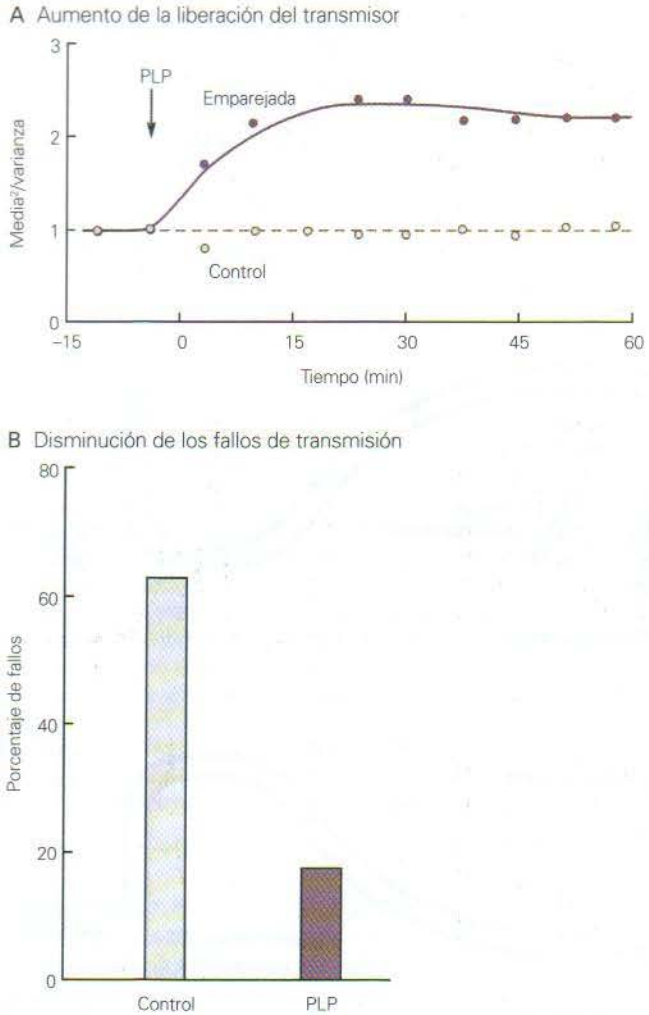


Figura 63-11. El mantenimiento de la fase precoz de la PLP en la región CA1 del hipocampo depende del aumento de la liberación presináptica de transmisor. El análisis cuántico de la PLP en el área CA1 se basa en un coeficiente de variación de las respuestas provocadas. Este análisis supone que el número de cuantos de transmisor liberado sigue una distribución binomial, en la que el coeficiente de variación (media al cuadrado/varianza) proporciona un índice de la liberación de transmisor desde la terminal presináptica que resulta independiente del tamaño de los cuantos. (Tomado de Malinow y Tsien, 1990.)

A. Con la PLP el cociente media al cuadrado entre varianza se incrementa, lo que indica un aumento de la liberación del transmisor. Este incremento sólo se produce en la vía que está emparejada con la despolarización de la célula postsináptica. No sucede en una vía de control no emparejada.

B. Con frecuencias de estimulación normales, el número de fallos de transmisión es importante (60 %). Después de la PLP el porcentaje de fallos disminuye al 20 %, otro hecho que indica que la PLP es presináptica.

en 1949: «cuando un axón de la célula A... excita la célula B y toma parte en su activación de forma repetida o persistente, se produce algún tipo de crecimiento o alteración metabólica en una de las células, o en ambas, de forma que la eficiencia de A como una de las células que activan B se incrementa.» Como hemos visto en el Capítulo 56, un principio similar interviene en el ajuste de las conexiones sinápticas en las fases tardías del desarrollo.

La inducción de la PLP en la región CA1 del hipocampo depende de cuatro factores postsinápticos: despolarización postsináptica, activación de receptores NMDA, entrada de Ca^{2+} y activación por el Ca^{2+} de varios sistemas de segundo mensajero en la célula postsináptica. Por otra parte, los mecanismos de expresión de esta PLP todavía no están claros. Se cree que no sólo interviene un aumento de la sensibilidad y el número de receptores no NMDA de glutamato postsinápticos (AMPA), como consecuencia de su fosforilación por la proteincinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina, sino también un incremento de la liberación de transmisor de las terminales *presinápticas* de la neurona CA3 (Fig. 63-11). Las pruebas de la facilitación de la función presináptica proceden de dos observaciones. Primero, los estudios bioquímicos sugieren que durante la PLP está facilitada la liberación de glutamato. Segundo, como veremos más adelante, el análisis cuántico indica que la probabilidad de liberación de transmisor está muy aumentada durante la PLP.

Como la inducción de PLP sólo requiere fenómenos en la célula postsináptica (entrada de Ca^{2+} a través de los canales NMDA), mientras que la expresión de la PLP se debe en parte a un fenómeno posterior en la célula presináptica (el aumento de la liberación de transmisor), de alguna forma la célula presináptica ha de ser informada de que se ha inducido PLP. En la actualidad existen pruebas de que un segundo mensajero activado por el calcio, o quizá el propio Ca^{2+}, determina que la célula postsináptica libere uno o más mensajeros retrógrados de sus espinas dendríticas activas. Experimentos farmacológicos y genéticos recientes han identificado el óxido nítrico (NO), un gas que se difunde fácilmente de una célula a otra, como uno de los posibles candidatos a mensajero retrógrado involucrado en la PLP.

Estos estudios de la vía colateral de Schaffer indican que la PLP en CA1 emplea dos mecanismos asociativos en serie: un mecanismo hebbiano (activación simultánea de la célula presináptica y postsináptica) y una facilitación presináptica dependiente de la actividad. Un conjunto similar de mecanismos es responsable de la PLP en la vía perforante. Como hemos visto anteriormente, al condicionamiento clásico en *Aplysia* también contribuyen dos mecanismos de asociación en serie.

La potenciación a largo plazo tiene un efecto transitorio temprano y una fase tardía de consolidación

Al igual que el almacenamiento de la memoria (Capítulo 62), la PLP tiene fases. Una salva de estímulos produce

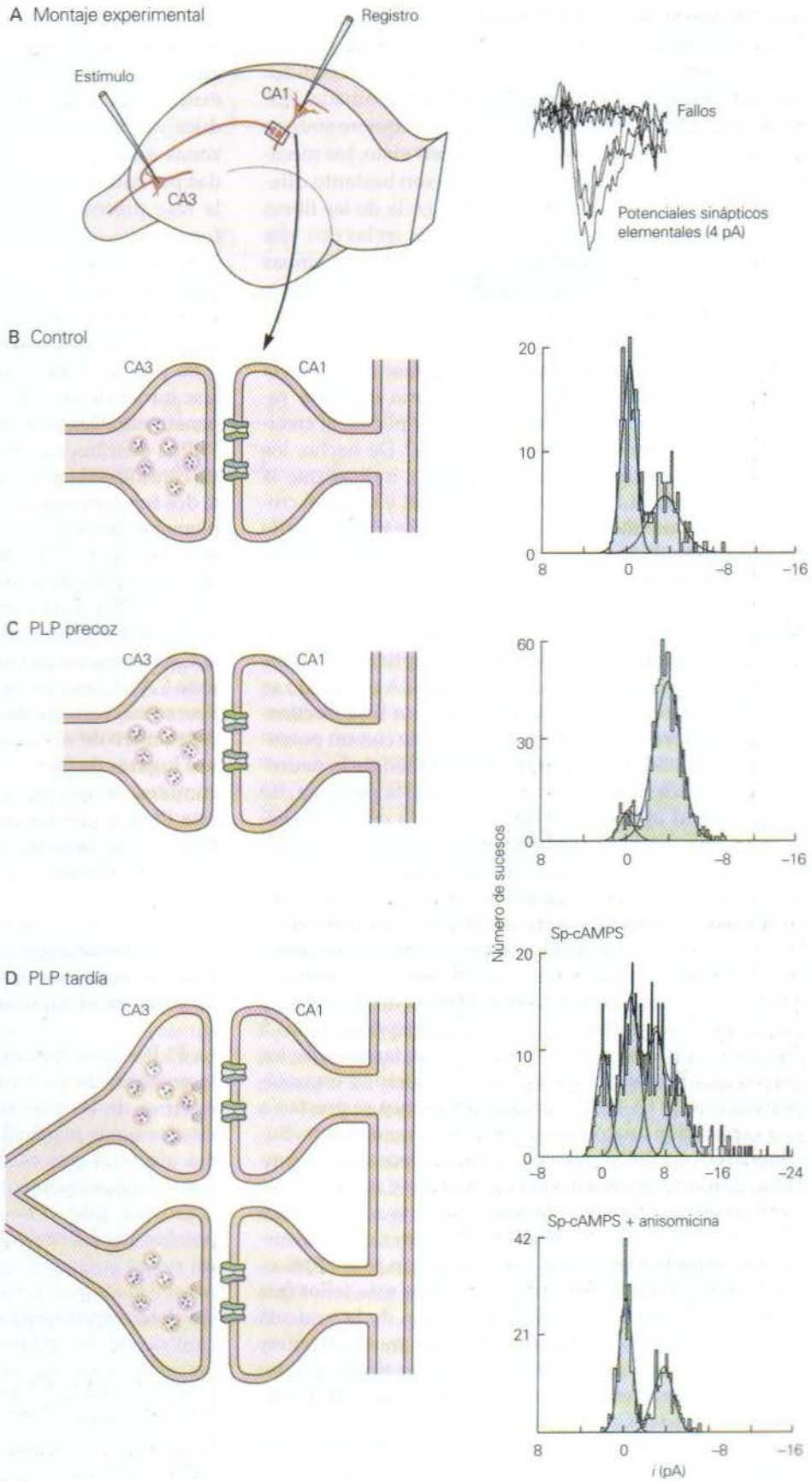


Figura 63-12. Las fases precoz y tardía de la PLP son evidentes en la transmisión sináptica entre una única célula CA3 y una única célula CA1. (Tomada de Bollshakov y cols, 1997.)

A. Se puede estimular de forma selectiva una única célula CA3 para que produzca un solo potencial sináptico elemental en una célula CA1. Cuando la célula CA3 es estimulada de forma repetida, a baja frecuencia, desencadena o bien una respuesta elemental del tamaño de un potencial sináptico en miniatura, o bien un fallo.

B. En las células de control se producen numerosos fallos. La sinapsis tiene pocas probabilidades de liberar vesículas. Se puede hacer una aproximación a la distribución de las amplitudes de numerosas respuestas mediante dos curvas de Gauss, una centrada en 0 (los fallos) y otra centrada en 4 pA (las respuestas con éxito). Estos histogramas son congruentes con el tipo de sinapsis ilustrado aquí, en el que una única célula CA3 establece una sola conexión con una célula CA1. Esta conexión posee una única zona activa a partir de la cual se libera, de forma todo o nada (éxitos o fallos), una sola vesícula.

C. Con la fase precoz de la PLP la probabilidad de liberación se incrementa de forma importante, pero la presencia de dos curvas de Gauss en la distribución de las respuestas sigue siendo congruente con el punto de vista de que existe sólo un lugar de liberación que libera una vesícula, ahora con muchas probabilidades de liberación.

D. Cuando se induce la fase tardía de la PLP con un análogo del AMPc (**Sp-cAMPS**) la distribución de las respuestas ya no se ajusta a dos curvas de Gauss, sino que requiere tres o cuatro curvas, lo que sugiere la posibilidad de que hayan crecido nuevas zonas activas presinápticas y nuevos receptores sinápticos. Estos efectos se bloquean mediante la anisomicina, un inhibidor de la síntesis proteica.

una PLP a corto plazo (denominada *PLP precoz)* que dura de 1 a 3 horas; este componente no requiere síntesis nueva de proteína. Cuatro o más salvas de estímulos inducen una fase más persistente de PLP (denominada *PLP tardía)* que dura al menos 24 horas y que requiere síntesis *de novo* de proteína y ARN. Como hemos visto, los mecanismos de la fase precoz a corto plazo son bastante diferentes en la vía colateral de Schaffer y en la de las fibras musgosas. Sin embargo parecen similares en las dos vías los mecanismos de la fase tardía, a largo plazo. En ambas vías la fase tardía de la PLP requiere la síntesis de nuevo ARNm y de proteína, y recluta la vía de transmisión de señales del AMPc-PKA-MAPK-CREB.

¿Cuáles son las propiedades de esta fase tardía de la PLP? ¿El almacenamiento de la memoria explícita requiere, como en el caso de la memoria implícita, el crecimiento de nuevas conexiones sinápticas? De hecho, los estudios de fisiología celular empiezan a indicar que la fase tardía de la PLP implica la activación, y quizá el crecimiento, de un mecanismo adicional de liberación de transmisores y la inserción de nuevos cúmulos de receptores postsinápticos.

Charles Stevens y sus colaboradores y Steven Siegelbaum y Vadim Bolshakov han examinado ahora la PLP estimulando una *única* neurona presináptica CA3 y registrando una *única* célula postsináptica CA1. Cuando se estimula repetidamente la neurona CA3 a baja frecuencia, casi siempre la célula CA1 no responde con un potencial sináptico. Sólo en ocasiones la actividad de la neurona presináptica desencadena una respuesta pequeña, de una amplitud aproximada de 4 pA, en la célula postsináptica (Fig. 63-12A). Esta respuesta tiene un tamaño aproximado de un potencial sináptico espontáneo en miniatura (Capítulo 14). Cuando se recogen y miden muchos fallos y respuestas unitarias, los fallos de descarga y las respuestas unitarias se pueden describir mediante dos distribuciones aleatorias (gaussianas), una centrada en cero, que corresponde a las ausencias de descarga, y una centrada en torno a 4 pA, que corresponde tanto a las respuestas que tienen éxito como al tamaño de los potenciales sinápticos en miniatura liberados espontáneamente (Fig. 63-12B). Estas distribuciones se prestan a una explicación anatómica sorprendentemente clara. Sugieren que una única neurona CA3 establece sólo un contacto sináptico funcional con una neurona CA1. Este contacto sináptico único parece tener sólo una zona activa a partir de la cual sólo se libera una única vesícula, de forma todo o nada, por un potencial de acción presináptico. En el estado basal (donde existen muchos más fallos que respuestas) la probabilidad de liberación de la vesícula es baja. Por tanto esta situación no difiere mucho de otras conexiones sinápticas centrales donde es típico que un único lugar de liberación suelte sólo una vesícula de forma todo o nada (Capítulo 15).

¿Qué sucede en la fase precoz de la PLP? En la fase precoz el número de fallos disminuye y el número de éxitos aumenta, pero el histograma de la amplitud de las respuestas y fallos sigue encajando en dos distribuciones gaussianas (que corresponden a fallos de la liberación y a éxitos). Esto indica que la fase precoz de la PLP no produce variación en el número de sinapsis, el número de zonas activas, o el número máximo de vesículas liberadas por cada potencial de acción (Fig. 63-12C). Por tanto, la fase precoz de la PLP representa una modificación funcional —un incremento de la *probabilidad* de liberación del transmisor— sin alteración estructural. Un potencial de acción sigue liberando sólo una vesícula de transmisor a partir de un único lugar de liberación, pero lo hace de forma más fiable.

Se puede inducir químicamente un equivalente de la fase tardía de la PLP, exponiendo las neuronas a AMPc penetrante. Después del comienzo de la fase tardía de la PLP la distribución de las respuestas que tienen éxito varía considerablemente y deja de ser representable mediante dos funciones gaussianas. Las respuestas ya no son simplemente de 0 y 4 pA, sino de una amplitud de 8, 12 e incluso 20 pA, de forma que son necesarias varias curvas de Gauss para describir la distribución de las respuestas (Fig. 63-12D). Esta variación sugiere que durante la fase tardía de la PLP un único potencial de acción de una célula CA3 libera varias vesículas de transmisor sobre la neurona CA1. Como se cree que cada lugar de liberación sólo libera una vesícula de forma todo o nada, este aumento del número de vesículas implicaría el crecimiento de nuevos lugares de liberación presinápticos, así como nuevos cúmulos de receptores postsinápticos. De acuerdo con esta idea, y con las propiedades de la fase tardía de la PLP, la generación de estas nuevas distribuciones requiere síntesis de nueva proteína (Fig. 63-13).

La interferencia genética en la potenciación a largo plazo se refleja en las propiedades de las células de lugar en el hipocampo

La PLP es una modificación inducida artificialmente de la potencia de las sinapsis producida por estimulación eléctrica de las vías sinápticas. ¿Existe en la naturaleza esta forma de plasticidad sináptica? Si es así, ¿de qué forma afecta al procesamiento normal de la información para el almacenamiento de la memoria en el hipocampo?

En 1971, John O'Keefe y John Dostrovsky realizaron el notable descubrimiento de que el hipocampo contiene un mapa cognitivo del ambiente espacial en el que se mueve el animal. La localización del animal en un espacio determinado está codificada por el ritmo de activación de células piramidales individuales, precisamente las mismas células que experimentan PLP cuando sus vías aferentes son estimuladas eléctricamente.

Un hipocampo de ratón tiene aproximadamente un millón de células piramidales. Cada una de estas células es, en potencia, una *célula de lugar* que codifica una posición

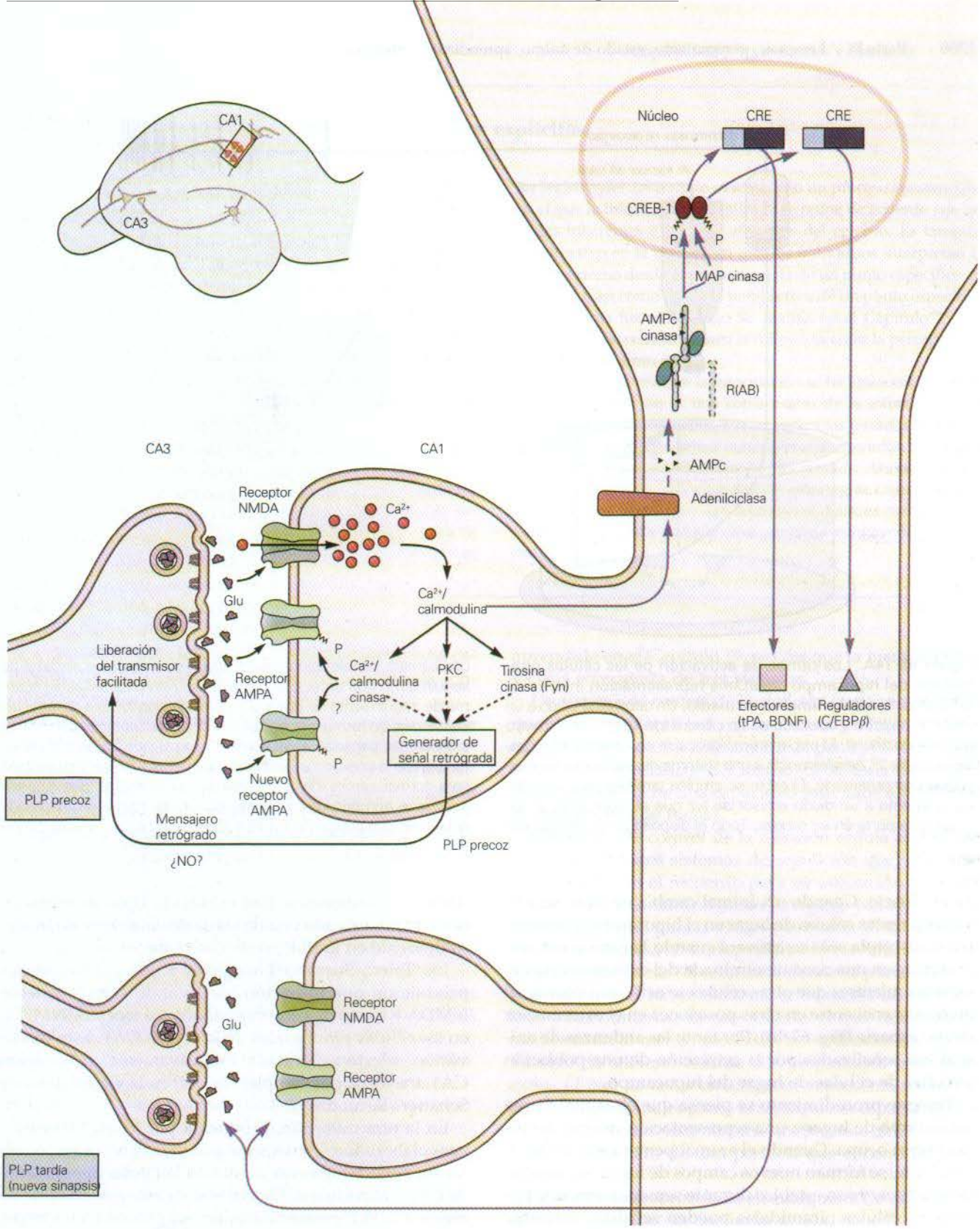


Figura 63-13. Un modelo de la fase precoz y tardía de la PLP. Una única salva de potenciales de acción produce PLP precoz activando los receptores NMDA, la entrada de calcio a la célula postsináptica y un conjunto de segundos mensajeros. Con salvas repetidas, la entrada de Ca^{2+} recluta también adenilciclasa, que activa la proteincinasa dependiente de AMPc (AMPc cinasa), que induce su translocación al núcleo, donde fosforila la proteína CREB. A su vez CREB activa dianas a las que se atribuyen alteraciones estructurales. Las mutaciones en ratones que bloquean la PKA o CREB reducen o eliminan la fase tardía de la PLP. La adenilciclasa puede ser regulada por aferencias dopaminérgicas y quizá también por otros estímulos reguladores. **BDNF** (*brain derived neurotrophic factor;* factor neurotrófico de origen cerebral); **C/EBPβ** = factor de transcripción; **P** = fosfato; **R(AB)** = PKA dominante negativa; **tPA** = activador tisular del plasminógeno.

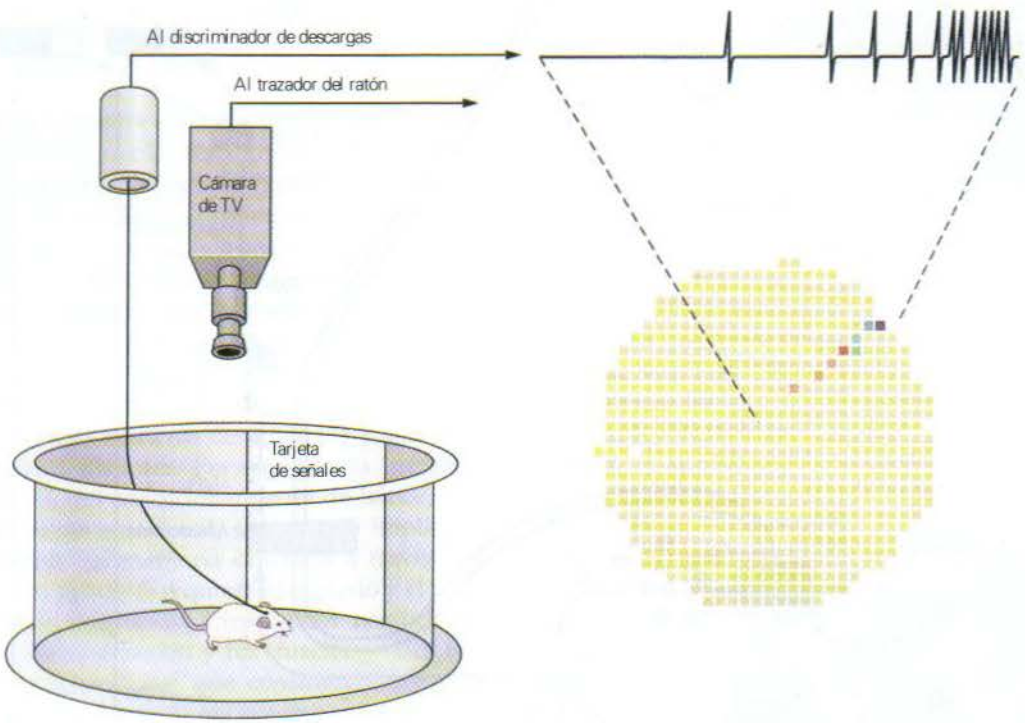


Figura 63-14A. Los ritmos de activación de las células piramidales del hipocampo crean una representación interna de la localización del animal en su medio. Un ratón está unido a un cable de registro y colocado en un cilindro (de 49 cm de diámetro y 34 cm de altura). El otro extremo del cable se conecta a un conmutador de 25 canales unido a una sistema discriminador de descargas computarizado. El cable se emplea también para suministrar corriente a un diodo emisor de luz que el ratón lleva en un casco que porta en su cabeza. Todo el dispositivo es filmado por una cámara de televisión cuya emisión se dirige a un sistema de seguimiento que detecta la posición del ratón. La señal del sistema de seguimiento se envía al mismo ordenador que detecta las descargas, de forma que se pueden detectar series de posiciones y descargas paralelas en el tiempo. La aparición de descargas en función de la posición se extrae de los datos básicos y se emplea para formar ritmos de activación bidimensionales que pueden analizarse numéricamente o visualizarse en forma de mapas de activación con código de colores. (Basado en Muller y cols, 1987.)

en el espacio. Cuando un animal cambia de sitio, se activan diferentes células de lugar en el hipocampo. Por ejemplo, una célula sólo se activará cuando la cabeza del animal entre en una zona determinada del extremo norte del espacio, mientras que otras células se activarán cuando el animal se encuentre en otras posiciones en el extremo sur de ese espacio (Fig. 63-14). Por tanto las andanzas de animal son señalizadas por la activación de una población peculiar de células de lugar del hipocampo.

Por este procedimiento se piensa que el animal forma un «campo de lugar», una representación interna del espacio que ocupa. Cuando el animal penetra en un nuevo ambiente, se forman nuevos campos de lugar en cuestión de minutos, y son estables durante semanas o meses. Las mismas células piramidales pueden señalizar diferente información en diferentes ambientes y, por lo tanto, se pueden emplear en más de un mapa espacial.

La rápida formación de los campos de lugar y su persistencia durante semanas ofrece una excelente oportunidad para preguntarse ¿cómo se forman y mantienen los campos de lugar?, ¿es importante la PLP en la formación y el mantenimiento de los campos de lugar? Para abordar estas cuestiones se han estudiado tipos de mutaciones en ratones, cada una de las cuales interfiere de manera diferente en la PLP.

Joe Tsien, Susumo Tonegawa y sus colaboradores produjeron una mutación inactivando selectivamente NMDA R1, una de las subunidades del receptor NMDA, en las células piramidales de la región CA1. Esta inactivación selectiva, limitada exclusivamente a la región CA1, trastorna por completo la PLP en la vía colateral de Schaffer (Recuadro 63-1).

En la otra mutación, producida por Mark Mayford y sus colaboradores, se expresa por todo el hipocampo una forma persistentemente activa de la cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina. El producto de este gen mutante no afecta a la PLP producida a una estimulación de 100 Hz, la frecuencia habitual en el laboratorio, pero sí que interfiere en la PLP producida con bajas frecuencias de estimulación, del orden de 1 a 10 Hz (Recuadro 63-1). Estas frecuencias menores son interesantes porque están en el intervalo fisiológico de un destacado ritmo espontáneo del hipocampo, el denominado *ritmo θ*, que se desarrolla en un animal a medida que se mueve en su entorno.

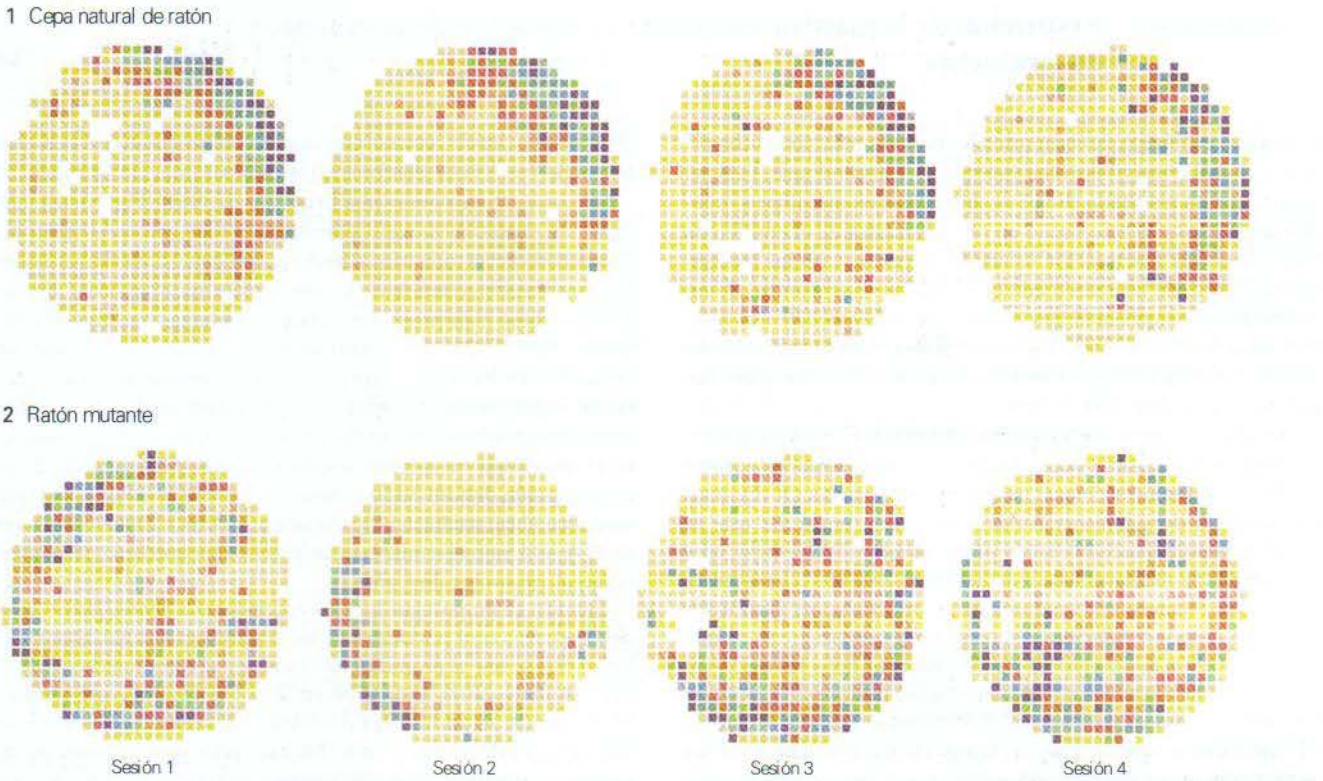


Figura 63-14B. Patrones de activación de cuatro sesiones sucesivas de registro de una sola célula de un ratón de cepa natural y de uno portador de un gen de cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina persistentemente activa. Antes de cada sesión de registro, se extrajo al animal del cilindro y se le volvió a introducir en él. En cada una de las cuatro sesiones el patrón de activación posicional es estable en el ratón de tipo salvaje. Por el contrario, el patrón de activación de la célula mutante es inestable en las sesiones 2 y 3.

En ambos tipos de mutantes la interferencia en la PLP no impide la formación de campos de lugar. Aunque los campos de lugar generados en ausencia de PLP son mayores y de contorno más borroso que los normales, la PLP no es necesaria para la transformación básica de información sensitiva en campos de lugar. La PLP es necesaria para afinar las propiedades de las células de lugar y asegurar su estabilidad a lo largo del tiempo.

Por ejemplo, las células piramidales que codifican posiciones superpuestas en el espacio se activan de forma sincrónica cuando el animal penetra en el espacio que representan esas células. Thomas McHugh y sus colaboradores observaron que esta activación correlacionada se pierde en ratones que carecen de un receptor NMDA funcional en la región CA1. Alex Rotenberg advirtió que el defecto es más grave en ratones que expresan en exceso una forma activada de la proteincinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina. Como se ha señalado antes, en las cepas naturales de ratones se forma un campo de lugar en minutos una vez que el animal penetra en un nuevo ambiente y, una vez formado, permanece estable en ese ambiente durante meses. Por el contrario, cuando se sacan ratones mutantes de un espacio y se les devuelve al mismo, las células que antes estaban activas en ese espacio forman campos de lugar *diferentes*. Esta inestabilidad de las células de lugar recuerda al defecto de memoria de H.M. y de otros pacientes con lesiones del lóbulo temporal medial. Cada vez que esos pacientes entran en el mismo lugar, se comportan como si nunca lo hubieran visto.

La potenciación asociativa a largo plazo es importante para la memoria espacial

Si la PLP es un mecanismo sináptico de mantener a lo largo del tiempo un mapa espacial coherente, los defectos de la PLP deberían interferir en la memoria espacial. Una prueba de memoria espacial es un laberinto de agua en el cual un ratón debe encontrar una plataforma oculta bajo el agua opaca en una piscina. Cuando se le suelta en localizaciones elegidas al azar en una piscina, el ratón debe usar pistas contextuales (espaciales) —marcas situadas en la pared de la habitación en la que está situada la piscina—, para encontrar la plataforma. Para esta tarea es

Recuadro 63-1. Restricción de la inactivación génica y regulación de la expresión de transgenes

El análisis biológico del aprendizaje requiere establecer una relación causal entre moléculas específicas y aprendizaje. Esta relación, que ha resultado difícil de demostrar en mamíferos, puede estudiarse en la actualidad en ratones mediante el empleo de transgenes o la inactivación selectiva de genes. Con los *transgenes,* se introduce un nuevo gen en el cerebro bajo control de un promotor que expresa el gen en una región específica del cerebro. En la *inactivación génica* se inducen deleciones específicas en células precursoras embrionarias mediante recombinación homóloga (véase Fig. 3-8).

Los experimentos que emplean transgenes e inactivación génica han hecho posible examinar las funciones de los receptores NMDA y diferentes cinasas segundas mensajeras en diversos mecanismos de aprendizaje del hipocampo, entre los que se cuentan la potenciación a largo plazo, el aprendizaje espacial y el desarrollo y mantenimiento de un mapa cognitivo del espacio.

Con las técnicas convencionales de inactivación génica los animales heredan deleciones génicas en todos sus tipos celulares. La deleción génica global puede provocar defectos del desarrollo que interfieren en el funcionamiento ulterior de los circuitos nerviosos importantes para el almacenamiento de memoria. El resultado es que la interpretación de los resultados de los experimentos con ratones con genes inactivados convencionalmente plantea dos tipos de dificultades. La primera es que a menudo resulta difícil excluir la posibilidad de que el fenotipo anormal observado en animales maduros sea el resultado directo o indirecto de una anomalía del desarrollo. La segunda, la inactivación génica global dificulta la atribución de fenotipos anormales a un tipo celular concreto del cerebro.

Para mejorar la utilidad de la tecnología de la inactivación génica y de transgenes, se han desarrollado métodos para restringir la expresión de genes localmente o en el tiempo. Un método de restringir localmente la inactivación génica aprovecha el sistema *Cre/loxP*, un sistema de recombinación específico de lugar, derivado del fago P1, en el que la recombinasa Cre cataliza la recombinación entre secuencias de reconocimiento *loxP* de 34 pares de bases (Fig. 63-15). Las secuencias *loxP* se pueden insertar en el genoma de células precursoras embrionarias mediante recombinación homóloga, de forma tal que flanqueen uno o más exones del gen objeto de interés. Así se puede *floxar*, y posteriormente eliminar de forma selectiva, el gen que codifica la subunidad R1 del receptor NMDA en la región Ca1 del hipocampo. La pérdida de la subunidad R1 provoca a una pérdida de la PLP. Además, los ratones que carecen de este gen sólo en la región CA1 del hipocampo presentan un trastorno de la memoria espacial. (Fig. 63-17). En contraposición, estos ratones no presentan déficit en tareas en las que no participa el hipocampo, como el aprendizaje de la discriminación visual simple.

Además de la restricción regional de la expresión génica, el empleo eficaz de ratones modificados genéticamente requiere el control de la cronología de la expresión génica. La capacidad de conectar y desconectar un transgén proporciona al investigador una flexibilidad adicional y puede excluir la posibilidad de que una anomalía observada en el fenotipo del animal maduro sea el resultado de un defecto del desarrollo producido por el transgén. Esto se puede realizar en ratones construyendo un gen que se puede conectar y desconectar administrando un fármaco.

Se comienza por crear dos linajes de ratones (Fig. 63-16). Un linaje es portador de un determinado transgén, por ejemplo, CaMKII-Asp 286, una forma mutante del gen CaMK-II que codifica una cinasa activada de forma constitutiva (linaje 1). En lugar de unirse a su promotor normal, el transgén se une al promotor *tet-O*, que en condiciones normales solamente se encuentra en bacterias. Este promotor no puede por sí sólo conectar el gen; necesita ser activado por un regulador de la transcripción específico. Por tanto un segundo transgén expresado en el otro linaje de ratones codifica un regulador híbrido de la transcripción denominado *transactivador de tetraciclina* (tTA) que reconoce el promotor *tet-O* y se une a él (linaje 2). La expresión de tTA está bajo el control de un promotor específico de región, como el promotor de CaMKII.

Cuando se emparejan las dos estirpes de ratones, parte de la descendencia será portadora de los dos transgenes. En estos ratones el tTA se une al promotor *tet-O* y activa el gen mutado *CaMKII*. Este mutante causa anomalías en la potenciación a largo plazo. Pero cuando se administra doxiciclina al animal, el fármaco se une al factor de transcripción tTA haciendo que experimente un cambio de conformación que le separa del promotor (Fig. 63-16). La célula deja de expresar *CaMKII* y la potenciación a largo plazo se normaliza, demostrando que el transgén actúa sobre la sinapsis adulta y no interfiere en el desarrollo de la sinapsis.

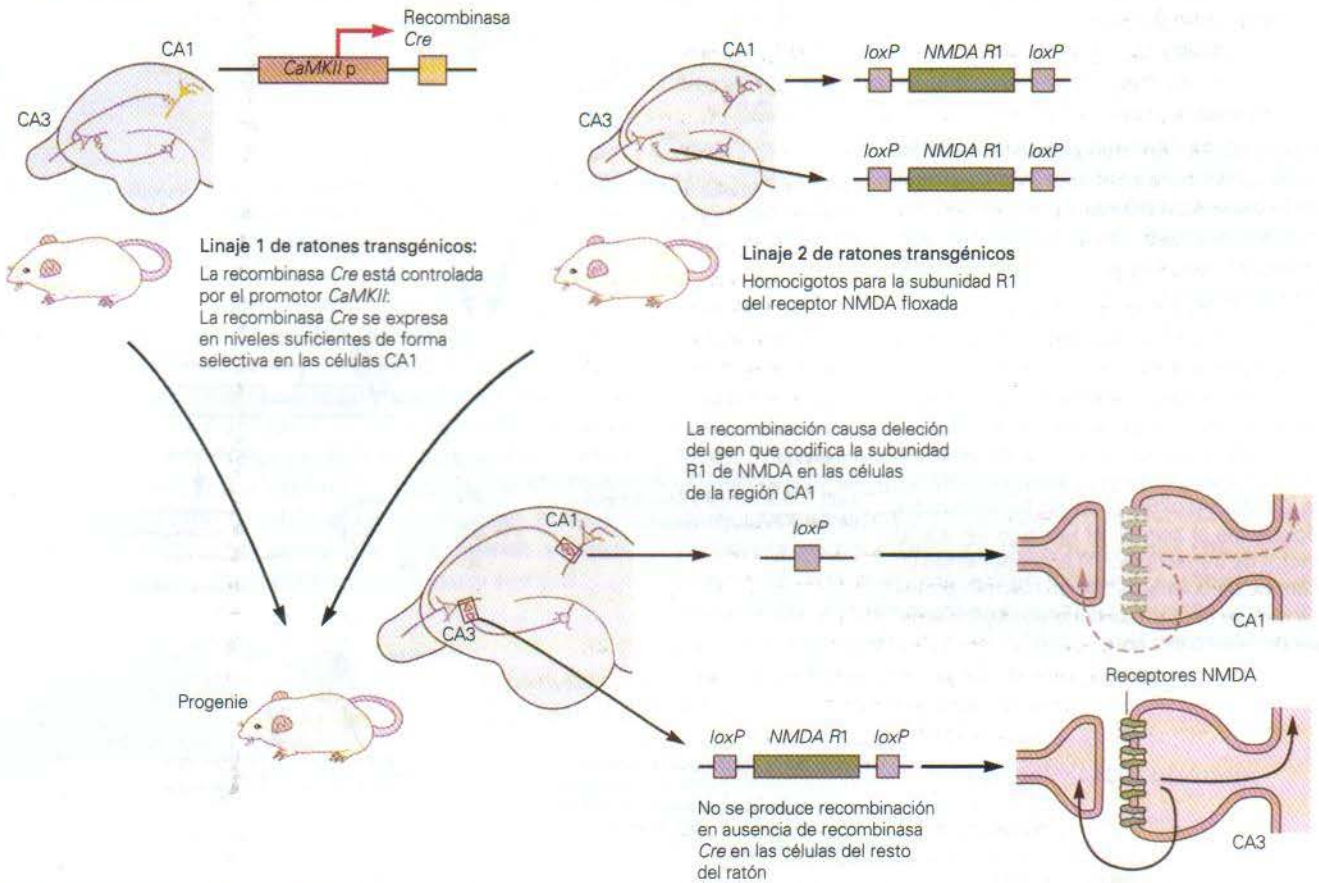
También se pueden generar ratones que expresen una forma mutante de tTA que se denomina tTA inversa (rtTA). Este transactivador *no* se unirá a *tet-O* a menos que se alimente al animal con doxiciclina. En este caso el transgén siempre permanece inactivo a menos que se administre el fármaco.

Figura 63-15. (Página de enfrente) **Empleo del sistema *Cre/loxP* para restringir la región de inactivación génica.**

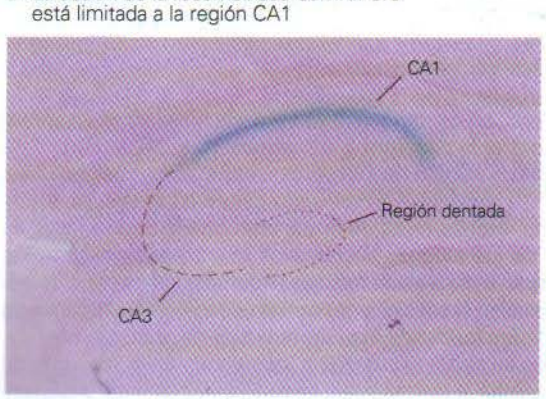
A. Se genera, por técnicas convencionales, un ratón homocigoto para la subunidad R1 *floxada* del receptor NMDA (**linaje 1**) a partir de células precursoras embrionarias, y se cruza con un segundo ratón que contiene un transgén *Cre* bajo control del promotor de la transcripción del gen *CaMKII* (**linaje 2**). En la progenie homocigota para el gen *floxado* y que porta el transgén *Cre*, el gen *floxado* experimentará una deleción por recombinación *Cre/loxP*, pero sólo en aquellos tipos celulares en los que el promotor asociado al gen *Cre* está activo. Por este método se logra una inactivación génica eficiente en neuronas posmitóticas de una forma muy restringida, limitada a las células piramidales CA1 del hipocampo.

B. La tinción con LacZ revela la región en la que la recombinación tuvo éxito y que llevó a la retirada de una secuencia de detención *floxada* que permite la expresión de LacZ. Cuando la recombinasa Cre se combina con el promotor de la cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina, el transgén se restringe a la región CA1. Esto es evidente en el corte cerebral mostrado aquí. (Tomado de Tsien y cols., 1996a.)

A Restricción regional de la expresión génica



B La acción de la recombinasa *CaMKII-Cre* está limitada a la región CA1



(Continúa)

Recuadro 63-1. Restricción de la inactivación génica y regulación de la expresión de transgenes *(Continuación)*

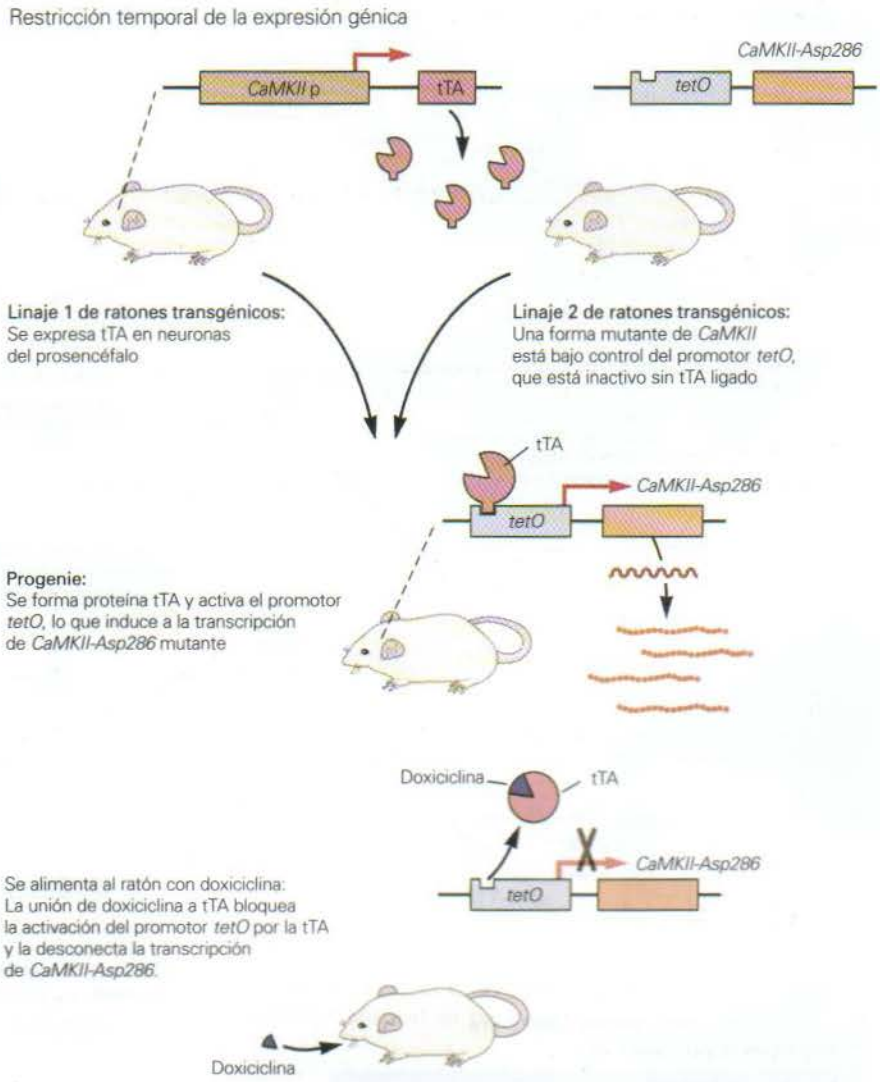


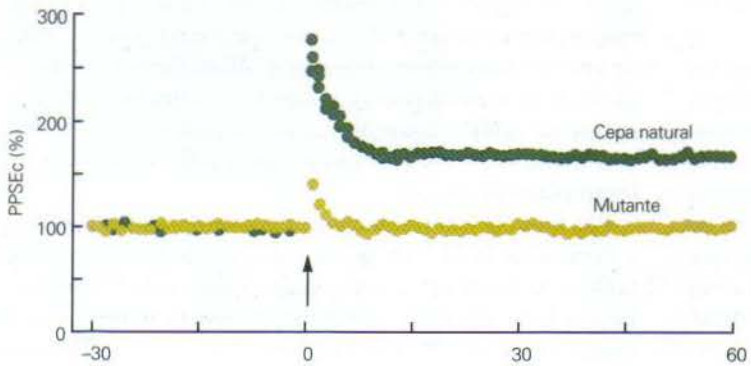
Figura 63-16. Empleo del sistema de la tetraciclina para controlar la cronología de la expresión génica. Se emparejan dos linajes independientes de ratones transgénicos de forma que se introducen dos transgenes en un solo ratón. En el sistema de la tetraciclina, un factor de transcripción bacteriano, el transactivador de tetraciclina (tTA), reconoce un promotor bacteriano (el promotor *tetO*). Cuando el transactivador se une el promotor activa su gen situado más abajo en el genoma, en este caso una forma constitutivamente activa de CaMKII, la *CaMKII-Asp286*. Cuando se administra doxiciclina al animal, el fármaco se une al factor de transcripción tTA, produciendo un cambio de configuración en tTA que provoca que se desprenda del promotor. (Tomada de Mayford y cols., 1996.)

Figura 63-17. (Página opuesta). Los ratones que carecen del receptor NMDA en la región CA1 del hipocampo tienen un defecto en la PLP y en la memoria espacial.

A. Se registraron potenciales postsinápticos excitadores de campo (PPSEc) en el estrato radiado de la región CA1 tanto en ratones mutantes como en cepas naturales de ratones. Después de un período de registro basal de 30 minutos, se aplicó un tétanos (100 Hz durante 1 segundo) (**flecha**). La actividad en la vía permaneció inalterada en el ratón mutante pero se potenció en la cepa natural, lo que indica que la inactivación del receptor NMDA causa abolición de la PLP.

B. Los ratones que carecen del receptor NMDA en CA1 presentan un trastorno de la memoria espacial. **1.** En el laberinto de Morris se hunde una plataforma en uno de los cuadrantes de tanque circular lleno de un líquido opaco. Para evitar permanecer en el agua, los ratones deben aprender donde está la plataforma y trepar a ella. **2.** Los ratones mutantes son más lentos en aprender a encontrar la plataforma sumergida. La gráfica representa las latencias de escape de los ratones entrenados para encontrar la plataforma escondida empleando pistas espaciales (contextuales). Los ratones mutantes muestran una latencia mayor en cada uno de los bloques de ensayos (cuatro ensayos por día) que las cepas naturales de ratones. Además, los ratones muestran no alcanzan el rendimiento óptimo de los controles, incluso aun cuando los mutantes experimentan cierto grado de mejoría. **3.** Después de haber entrenado a los ratones en el laberinto de Morris, se retira la plataforma y se realiza un test de transferencia de memoria. La cepa natural de ratón centra su búsqueda en el cuadrante que antes contenía la plataforma porque recuerda su presencia en él. El ratón mutante, que no recuerda dónde estaba la plataforma, invierte el mismo tiempo (25 %) en todos los cuadrantes. **a.** Ejemplos ilustrativos. **b.** Datos reales. (Tomado de Tsien y cols, 1996b.)

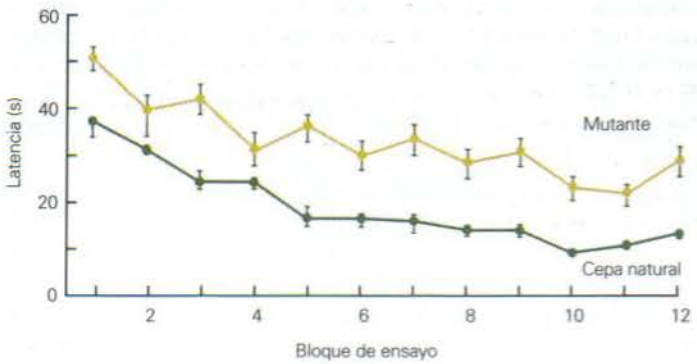
A Defecto de la PLP en la vía colateral de Schaffer



B Defectos de la memoria espacial

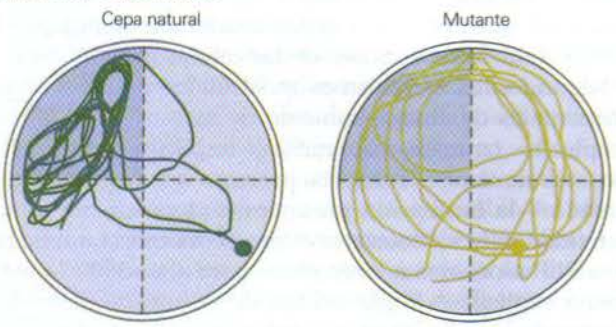
1 Laberinto de Morris

2 Latencias de escape

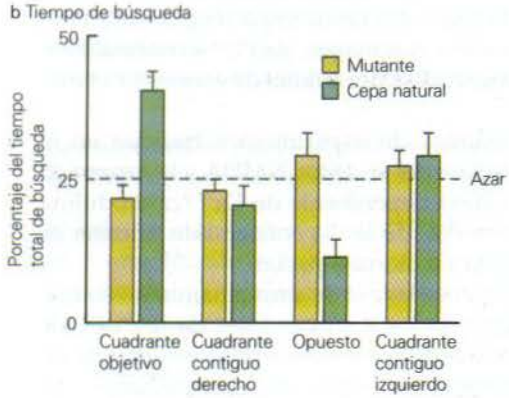


3 Prueba de transferencia del laberinto de Morris

a Patrones de movimiento



b Tiempo de búsqueda



necesario el hipocampo. En una versión simple no contextual (no espacial) de esta prueba la plataforma se eleva sobre la superficie del agua o se señala con una bandera de forma que sea visible, permitiendo al ratón orientarse directamente a la plataforma. Esta tarea no requiere el hipocampo.

Richard Morris demostró que cuando se bloquean los receptores NMDA mediante la inyección de un antagonista farmacológico en el hipocampo, el animal puede orientarse directamente hasta la plataforma visible en la versión no contextual de la prueba del laberinto de agua en pero no halla el camino a la plataforma sumergida en la versión contextual. Estos experimentos sugirieron que en el aprendizaje espacial interviene algún mecanismo en el que participan los receptores de NMDA del hipocampo, quizá la PLP. Se han obtenido pruebas más directas de esta correlación gracias a experimentos genéticos con los dos tipos de ratones mutantes descritos en el Recuadro 63-1.

En el primer tipo de mutante se inactiva selectivamente la subunidad R1 del receptor NMDA de las células piramidales de la región CA1. El resultado es que la transmisión basal es normal pero se trastorna por completo la PLP (Fig. 63-17A). A pesar de que este trastorno se limita a la vía colateral de Schaffer, estos ratones presentan un grave déficit de la memoria espacial cuando se les pone a prueba en el laberinto de agua (Fig. 63-17 B y C). Estos hallazgos suponen la prueba más convincente de que se dispone hasta la fecha de que los canales NMDA y la plasticidad sináptica de la vía colateral de Schaffer mediada por NMDA son importantes para la memoria espacial.

En el segundo tipo de mutante, se puede activar y desactivar a voluntad la expresión de la forma persistente activa de proteincinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina. La expresión de la cinasa interfiere de forma selectiva en la PLP cuando la frecuencia de estimulación es de entre 1 y 10 Hz, y tiene como consecuencia la inestabilidad de las células de lugar del hipocampo (Fig. 63-18). Pero cuando se desconecta el transgén, ¡la PLP se normaliza y se restablece la capacidad del animal de conservar la memoria espacial!

Estos dos conjuntos de experimentos basados en la inactivación selectiva del receptor NMDA y la expresión regulada de la cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina dejan claro que la PLP de la vía colateral de Schaffer es importante para la memoria espacial.

¿Cómo se reflejan en la fase de almacenamiento de memoria los defectos de las distintas fases de la PLP? De hecho, los déficit de memoria son sorprendentemente selectivos. La expresión selectiva en el hipocampo del transgén que bloquea la proteincinasa dependiente de AMPc altera selectivamente la fase tardía de la PLP en la vía colateral de Schaffer. Los animales que presentan este déficit tienen capacidades normales de aprendizaje y una memoria a corto plazo normal cuando se les somete a prueba al cabo de una hora, pero no pueden convertir la memoria a corto plazo en memoria estable a largo plazo. Si se estudian a las 24 horas del entrenamiento, su memoria a largo plazo es defectuosa. Se obtienen resultados básicamente similares en ratones con inactivación de varias isoformas de CREB-1, así como en cepas naturales de ratones normales expuestos a inhibidores farmacológicos de la síntesis proteica o de la proteincinasa dependiente de AMPc. Estos animales aprenden bien y tienen una memoria a corto plazo normal, pero su memoria a largo plazo es escasa.

Por tanto la interferencia en los componentes precoces y tardíos de la PLP en la vía colateral de Schaffer afecta tanto a la memoria a corto plazo como a la memoria a largo plazo, mientras que la interferencia selectiva en el componente tardío de la PLP sólo altera la consolidación de la memoria a largo plazo. En conjunto estos experimentos arrojan luz sobre la cadena causal genética que conecta las moléculas con la PLP, la PLP con las células de lugar y las células de lugar con la conducta visible del animal reflejada en la memoria espacial a corto y largo plazo.

¿Existe un alfabeto molecular del aprendizaje?

Las alteraciones de la eficacia sináptica que hemos advertido en estudios de la forma implícita y explícita de almacenamiento suscitan tres cuestiones esenciales para el enfoque neurobiológico del aprendizaje.

Primero, el hallazgo de que los mecanismos moleculares de algunas formas asociativas de plasticidad sináptica se basan en los de formas no asociativas en la misma célula sugiere que puede haber un alfabeto molecular de la plasticidad sináptica, en el que formas simples de plasticidad pudieran representar elementos de formas más complejas. Por supuesto, todos estos mecanismos sinápticos están incrustados en circuitos nerviosos distribuidos con una considerable potencia de computación adicional, que por tanto pueden añadir una complejidad considerable a las acciones de las células individuales.

Segundo, los mecanismos moleculares de las formas elementales de almacenamiento de memoria asociativa empleados tanto en el aprendizaje implícito como explícito son similares. En los dos procesos que hemos considerado —la facilitación presináptica dependiente de la actividad para el almacenamiento de memoria implícita y la PLP asociativa a largo plazo para almacenar la memoria explícita— la plasticidad de la función neuronal parece derivar de las propiedades asociativas de proteínas específicas: de la capacidad de las proteínas, como la adenilciclasa y el receptor NMDA, de responder de forma conjunta a señales independientes.

Finalmente, a pesar de claras diferencias en la lógica conductual de los sistemas nerviosos reclutados para la tarea, el almacenamiento de memoria implícita y explíci-

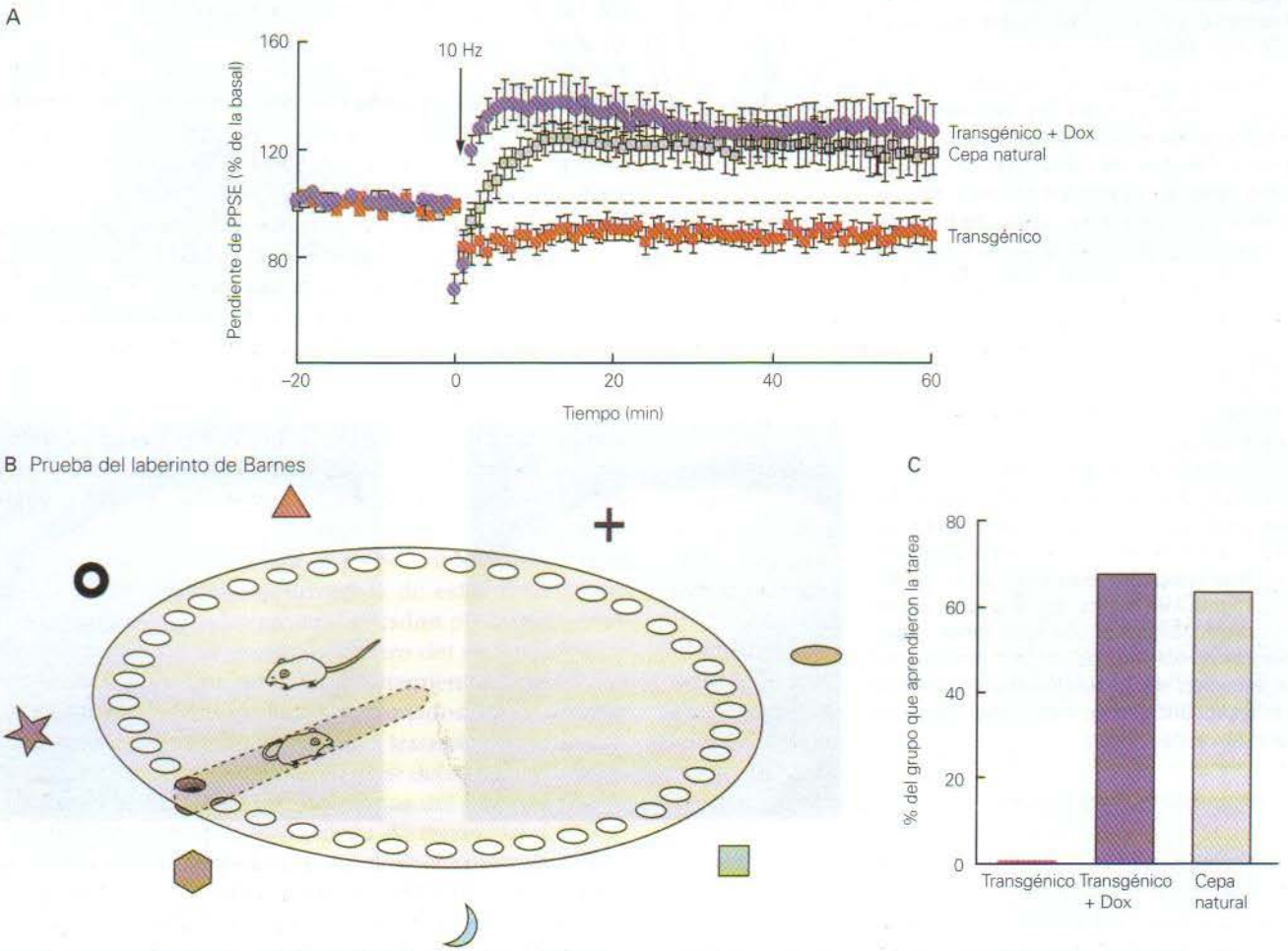
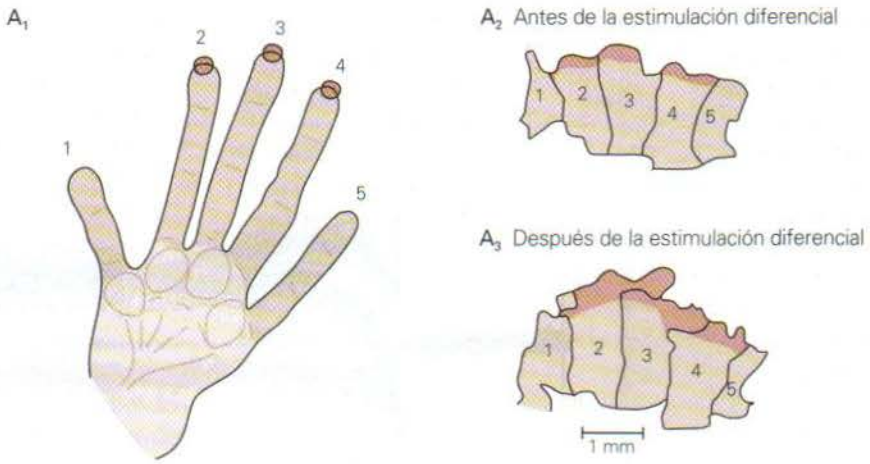


Figura 63-18. Corrección del déficit en la PLP y en la memoria espacial en la región CA1 del hipocampo.

A. Se registraron las pendientes de los potenciales postsinápticos excitadores de campo (PPSEc) antes y después de la estimulación tetánica y se expresaron como porcentaje respecto a la línea de base anterior al tétanos. La estimulación a 10 Hz (**flecha**) durante 1.5 minutos indujo una depresión transitoria de la actividad seguida de potenciación en las cepas naturales de ratones, pero sólo una ligera depresión y ninguna potenciación en los ratones transgénicos. El tratamiento con doxiciclina (Dox) corrigió el defecto en los ratones transgénicos de forma que mostraban una potenciación comparable a la de la cepa natural.

B. La prueba del laberinto de Barnes mide el mismo sistema de memoria espacial que se examina en el laberinto de agua de Morris. Este laberinto consiste en una plataforma con 40 agujeros, de los cuales sólo uno (marcado en **negro**) da acceso a un túnel de escape que permite al ratón salir de la plataforma. Se coloca al ratón en el centro de la plataforma. Como a los ratones no les gustan los lugares abiertos, bien iluminados, tratan de escapar de la plataforma. La única manera de hacerlo es encontrar el agujero que lleva al túnel de escape. La forma más eficiente (y la única válida para cumplir los criterios establecidos por el experimentador para la tarea) es emplear las marcas características de las cuatro paredes.

C. Porcentaje de ratones transgénicos y de cepa natural que cumplen el criterio de aprendizaje en el laberinto circular de Barnes. Se estudiaron tres grupos de ratones: transgénicos con y sin doxiciclina y naturales. Los transgénicos que recibían doxiciclina hacían tan bien la tarea como los naturales, mientras que los que no recibían doxiciclina eran incapaces de aprender la tarea.



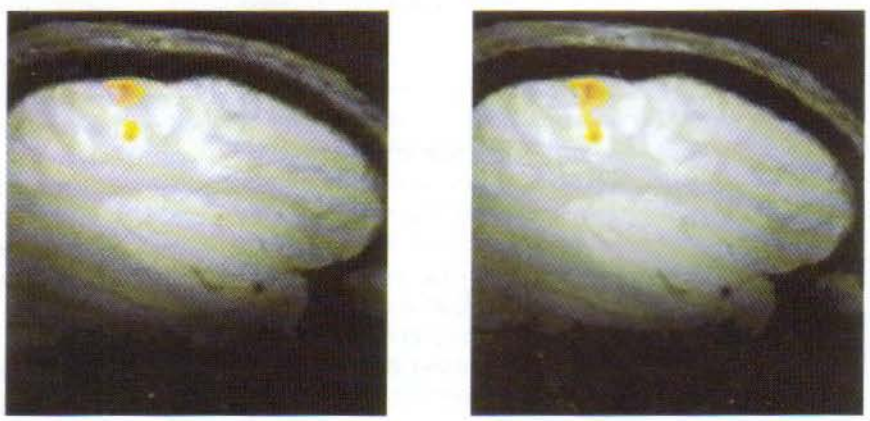


Figura 63-19. El entrenamiento expande la representación de los dedos que existe en la corteza.

A. Se entrenó a un mono durante una hora diaria a realizar una tarea que requería el uso repetido de las puntas de los dedos 2,3 y a veces 4. Después de un período de estimulación repetida, la porción del área 3b que representaba las puntas de los dedos estimulados era considerablemente mayor (**3**) que en los monos no entrenados (**2**) medida 3 meses antes del entrenamiento. (Adaptado de Jenkins y cols, 1990.)

B. Un ser humano entrenado para ejecutar una secuencia rápida de movimientos de los dedos que mejorará la precisión y velocidad después de tres semanas de entrenamiento diario (10 a 20 minutos). En estas RM cuya señal depende de la oxigenación local de la sangre en la corteza motora primaria, la región activada en los sujetos entrenados (después de tres semanas de entrenamiento) es mayor que la que se activa en individuos control que ejecutaban movimientos no aprendidos con la misma mano. La variación de la representación cortical con la secuencia motora aprendida persistió durante varios meses.

ta parece emplear elementos de un interruptor genético común, en el que participan la proteincinasa dependiente de AMPc, la MAP cinasa y CREB, para convertir la memoria lábil a corto plazo en memoria a largo plazo.

Las variaciones en el mapa somatotópico producidas por el aprendizaje pueden contribuir a la expresión biológica de la individualidad

Como hemos visto, el aprendizaje puede causar alteraciones estructurales del encéfalo. ¿Cuál es la frecuencia de estas alteraciones en la determinación de la arquitectura funcional del encéfalo maduro? Esta cuestión se examinó en la corteza somatosensitiva.

Los cuatro mapas de la superficie corporal de la corteza somatosensitiva primaria varían según los individuos, de una forma que refleja el diferente uso de las vías sensitivas. Las conexiones de las vías aferentes de la corteza pueden expandirse o retraerse dependiendo de la actividad (véase el Capítulo 20). La reorganización de las aferencias también es evidente a niveles inferiores del encéfalo, especialmente a nivel de los núcleos del cordón posterior, que contienen las primeras sinapsis del sistema somatosensitivo. Por lo tanto, probablemente se producen cambios de organización a lo largo de toda la vía somática aferente. A medida que crecemos, cada uno de nosotros resulta expuesto a diferentes combinaciones de estímulos y desarrollamos capacidades motoras diferentes. De este modo, todos los encéfalos, incluso los de gemelos idénticos que comparten los mismos genes, son modificados de forma única por la experiencia. Esta modificación peculiar de la estructura encefálica, unida a una constitución genética única, constituye un sustrato biológico de la individualidad.

El proceso por el cual la experiencia altera los mapas somatosensitivos se ilustra por un experimento en el cual se entrenó a monos adultos para emplear sólo sus tres dedos centrales para obtener comida. Después de varios miles de ensayos de esta conducta la zona de la corteza destinada al dedo medio se expandió notablemente